

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINE
HETEROSPEZIFISCHE IMMUNISIERUNG
ZWISCHEN CLOSTRIDIUM TETANI
UND CLOSTRIDIUM NOVI**

Christa Trüdinger

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. A. Mayr

UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINE HETEROSPEZIFISCHE IMMUNISIERUNG
ZWISCHEN CLOSTRIDIUM TETANI UND CLOSTRIDIUM NOVYI

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Christa Trüdinger
aus
Augsburg
München 1977

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. A. Mayr
Korreferent: Prof. Dr. E. Munz

Tag der Promotion: 29. Juli 1977



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. SCHRIFTTUM	2
2.1. <u>Begriffsbestimmungen</u>	2
2.1.1. Spezifische Immunisierung (homospezifisch)	2
2.1.2. Heterospezifische Immunisierung	2
2.1.3. Paraspezifische Wirkung	2
2.2. <u>Heterospezifische Immunisierung bei Virusinfektionen</u>	4
2.2.1. Pockenviren	4
2.2.1.1. Orthopox	4
2.2.1.2. Avipox	4
2.2.2. Myxoviren	5
2.2.2.1. Paramyxoviren	5
2.2.2.2. Orthomyxoviren	8
2.2.3. Togaviren	9
2.2.3.1. Pestiviren	9
2.2.3.2. Alphaviren und Flaviviren (Arboviren der Gruppe A und B)	11
2.2.4. Picornaviren	13
2.2.5. Herpesviren	14
2.3. <u>Heterospezifische Immunisierung bei Bakterienin- fektionen</u>	16
2.3.1. Leptospira	16
2.3.2. Brucella	17
2.3.3. Enterobacteriaceae	18
2.3.4. Streptococcus	20
2.3.5. Pasteurella multocida	21
2.3.6. Yersinia	22

	Seite
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	31
3.1. <u>Material und Methoden</u>	31
3.1.1. Versuchstiere	31
3.1.2. Impfstoffe	31
3.1.3. Immunisierung	31
3.1.4. Aktiver Mäuseschutzversuch	31
3.1.5. Passiver Mäuseschutzversuch	32
3.1.6. Auswertung der Schutzversuche	32
3.1.7. Indirekte Hämagglutination	33
3.1.7.1. Immunsorumherstellung	33
3.1.7.2. Gewinnung der Mäuseseren	33
3.1.7.3. Behandlung der Seren	33
3.1.7.4. Antigene	33
3.1.7.5. Erythrozyten	33
3.1.7.6. Durchführung des Testes	34
3.2. <u>Ergebnisse</u>	35
3.2.1. Aktiver Mäuseschutzversuch	35
3.2.2. Passiver Mäuseschutzversuch	36
3.2.3. Indirekte Hämagglutination	37
4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	43
5. ZUSAMMENFASSUNG	45
6. LITERATURVERZEICHNIS	47

1. EINLEITUNG

Auf der Suche nach geeigneten Impfstämmen ist man schon früh auf die Möglichkeit der heterospezifischen Immunisierung gestoßen. Das klassische Beispiel ist die von Jenner, 1798 entwickelte Pockenschutzimpfung des Menschen mit einem vom Rind stammenden Kuhpocken- bzw. Vaccinia-virus.

Die heterospezifische Wirkung von Impfungen ist in jüngster Zeit deshalb wieder besonders interessant geworden, weil die Zahl der Impfungen ständig zunimmt, Mischinfektionen und infektiöse Faktorenkrankheiten die Medizin stark belasten und man deshalb versucht, mit Leitantigenen mehrere Krankheitserreger abdecken zu können. Die Anwendung künstlich attenuierter Impfstämme birgt die Gefahr der Reversion in sich, die bei einem natürlich apathogenen Impfstamm wegfallen würde. Die Antigenherstellung für Impfstoffe ist in manchen Fällen schwierig. Es wäre ideal, wenn diese durch andere, leichter herstellbare Antigene ersetzt werden könnten.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die heterospezifische Immunisierung innerhalb der Gattung Clostridium untersucht. Zur Immunisierung verwendeten wir entweder Clostridium (Cl.) novyi- oder Cl. tetani-Toxoid und belasteten heterospezifisch mit Cl. tetani- bzw. Cl. novyi-Toxin.

2. SCHRIFTTUM

2.1. Begriffsbestimmungen (vergl. Tab. 1)

2.1.1. Spezifische Immunisierung (homospezifisch)

Die spezifische Immunisierung stellt den Normalfall bei Impfungen dar. Hier wird mit einem homologen Antigen, homologen Toxoid oder homologen inaktivierten Erregern oder mit homologen avirulenten, schwachvirulenten oder attenuierten vermehrungsfähigen Impfkernen immunisiert. Die sich bildende humorale oder zelluläre Immunität ist keimspezifisch gegen den Krankheitserreger gerichtet.

2.1.2. Heterospezifische Immunisierung

Unter heterospezifischer Immunisierung verstehen wir die Immunisierung mit einem antigenverwandten anderen Serotyp oder mit einer antigenverwandten Erregerspezies. Die Grundlage einer heterospezifischen Immunität bildet eine sogenannte Kreuzimmunität zwischen den Impfkernen und den Krankheitserregern. Sie kann mehr oder weniger stark sein. Auch wird sie nicht zwischen allen serologisch verwandten Erregern ausgebildet. Ebenso wenig ist der Kreuzschutz immer umkehrbar. Er kann durchaus "eingleisig" ausgebildet sein.

2.1.3. Paraspezifische Wirkung

Unter einer paraspezifischen Wirkung von Impfstoffen versteht man eine parallel zur antigen- bzw. erregerspezifischen (homo- und heterospezifisch) Immunisierung durch den Impfstoff erzeugte Erhöhung der erregerspezifischen Infektabwehr. Sie tritt meist kurz nach der Impfung auf, ist besonders deutlich bei bestimmten Schutzimpfungen mit vermehrungsfähigen Erregern ausgeprägt und liegt zeitlich immer vor der Entwicklung der spezifischen Immunität. Die paraspezifische Wirkung von Impfstoffen gehört in den Bereich der Praemunität (Mayr, 1977), führt also zu einer Erhöhung der unspezifischen Resistenz, zu einer Induktion von Interferon und zu einer Stimulierung von Lymphozyten. Es können alle drei Aktivitäten gleichzeitig erhöht sein oder aber auch nur eine davon.

angestrebte Wirkung	Reaktionstyp	Ergebnis	Träger des Abwehrmechanismus	Dauer bis zum Eintritt des Schutzes	Schutzdauer	Boosterreaktion
spezifische Immunisierung	antigen-spezifisch	spezifische Immunität	Immunzellen, Antikörper, Memory-Zellen	mehrere Tage	bis zu mehreren Jahren	ja
heterospezifische Immunisierung	antigen-verwandt	Kreuzimmunität	Immunzellen, Antikörper, Memory-Zellen	mehrere Tage	bis zu mehreren Jahren	ja
paraspezifische Wirkung	nicht antigen-spezifisch bzw. nicht antigen-verwandt	Praemunität	1. unspezifische Resistenzmechanismen (z.B. Phagozytose) 2. Interferonproduktion 3. Stimulierung des lymphopoetischen Zellsystems	innerhalb weniger Stunden	einige Tage	nein

Tabelle 1: Unterschiede zwischen einer spezifischen bzw. heterospezifischen Immunisierung und einer paraspezifischen Wirkung von Schutzimpfungen (Mayr, 1977)

2.2. Heterospezifische Immunisierung bei Virusinfektionen (vergl. Tab. 2)

2.2.1. Pockenviren

2.2.1.1. Orthopox

Die erste heterospezifische Immunisierung mit Pocken führte Jenner 1798 durch. Er impfte Menschen mit vom Rind stammendem, vermehrungsfähigem Kuhpocken- bzw. Vacciniavirus und wies nach, daß der auf diese Weise Geimpfte einen soliden Schutz gegen die Menschenpocken (*Variola*-, *Alastrim*-virus) erwarb. Heute weiß man, daß innerhalb der Gruppe der Orthopoxviren eine mehr oder weniger gut belastbare Kreuzimmunität besteht (Mayr, 1976).

Zu der Gruppe der Orthopoxviren gehören das Vacciniavirus, die Affenpocken-, Kuhpocken-, Büffelpocken-, Kamelpocken-, Kaninchenpockenviren, das Variola- und Alastrimvirus sowie die Ektromelieviren. Gegen alle durch Orthopoxviren hervorgerufenen Erkrankungen kann man mit dem Vacciniavirus erfolgreich immunisieren. Bevorzugt werden Impfungen mit dem Vacciniavirus zur Bekämpfung von Menschen-, Pferde-, Esel-, Kaninchen-, Kuh-, Kamel-, Büffel- und Mäusepocken durchgeführt.

In zahlreichen Untersuchungen hat sich gezeigt, daß die Immunität nach Impfung mit Vacciniavirus wesentlich geringer ist als nach Überstandener homologer Infektion (Fenner, 1949). Dies kommt auch im Ausmaß der Bildung komplementbindender und Hämagglutinationshemmender Antikörper zum Ausdruck. Ihre Titer sind nach heterologer Infektion bedeutend niedriger als nach homologer (Dickinson, 1948). Eine Wiederimpfung bewirkt eine Wiederauffrischung der Immunität.

2.2.1.2. Avipox

Heute unterscheidet man bei den Geflügelpocken 5 Arten: Hühnerpocken-, Taubenpocken-, Putenpocken-, Kanarienvpocken- und Wachtelpockenviren. Von diesen sind das Hühnerpockenvirus (HPV), das Putenpockenvirus (PPV) und das Taubenpockenvirus (TPV) immunologisch miteinander verwandt. Die engsten Beziehungen bestehen zwischen HPV und PPV (Baxendale, 1971).

Auf Grund dieser Beziehungen wird schon lange erfolgreich gegen HPV mit TPV und PPV heterospezifisch immunisiert.

Die erste heterospezifische Immunisierung von Hühnern mit TPV-Stämmen führte 1925 van Heelsbergen durch. Später beschrieben Baumann (1928), Karsten und Lüttswager (1928), Eberbeck (1930) sowie Zwick et al. (1928), daß das TPV nach follikulärer Impfung bei Hühnern nicht zur Generalisation führt, aber einen absoluten Schutz gegen eine HPV-Infektion bietet.

Heute sind Hühnerpockenimpfstoffe auf der Basis von TPV-Stämmen im Handel, die entweder über die Taube, über das bebrütete Hühnerei oder über Gewebekulturen hergestellt werden. TPV-Impfstoffe sind gut verträglich, sie führen selbst bei i.v.-Applikation nicht zur Generalisierung, dafür immunisieren sie auch nicht so gut wie homologe Impfstoffe (Mayr, 1959).

Während heterospezifische HPV-Impfstoffe auf der Basis von TPV-Stämmen in der ganzen Welt in Gebrauch sind, werden solche auf der Basis von PPV erst in den letzten Jahren in Ungarn und Rumänien verwendet (Suhaci, 1958; Bamberger und Szakmary, 1958). Da sich das PPV jedoch im Huhn relativ gut vermehrt und auch unter bestimmten Bedingungen eine Generalisierung hervorrufen kann, sind für die Immunisierung gegen Hühnerpocken nur solche PPV-Stämme geeignet, welche eine verminderte Virulenz für das Huhn besitzen. Eine entsprechende Attenuierung ohne Verlust der immunogenen Eigenschaften kann durch Passagen in Hühnerembryo-Fibroblastenkulturen oder auf Tauben erreicht werden.

2.2.2. Myxoviren

2.2.2.1. Paramyxoviren

Zur Gruppe der Paramyxoviren gehören die Masern-, Staupe-, Rinderpest-, Newcastle-, Sendai- und Mumpsviren.

Nur zwischen Masern, Staupe und Rinderpest besteht eine mehr oder weniger belastbare Kreuzimmunität. Sie beruht auf gemeinsamen Hüllenantigenen der drei Virusarten (Yamanouchi et al., 1969; Pyrdie, 1970; Übersicht bei Imagawa, 1968). Zum Nachweis der gemeinsamen Hüllenantigene hat sich der Hämolyse-Hemmungstest bewährt.

Der Wirkungsmechanismus der Kreuzimmunität ist noch umstritten. Roberts (1964) nimmt an, daß es zur Bildung von Antikörpern kommt, die mit beiden Viren reagieren können. Die meisten Wissenschaftler glauben aber heute, daß vor allem die zellgebundene Immunität Träger der Kreuzimmunität ist, weil nicht immer eine Korrelation zwischen Kreuzimmunität und humoralem Antikörpertiter besteht (Brown et al., 1971). Brown und Mc Carthy (1973) konnten auch nachweisen, daß zwischen Masern- und Staupeviren "delayed hypersensitivity" Reaktionen auftreten. Daneben waren auch Phänomene wie Interferonisierung, Interferenz und spezifische Zellblockade im Gespräch (Slater, 1970). Mc Manus (1968) erhielt bereits 8 Stunden nach einer Immunisierung mit Masernvirus einen signifikanten Schutz gegen eine Staupe-Infektion. Dies würde für eine Praemunität als Wirkungsmechanismus sprechen.

Einen Überblick über die heterospezifischen Impfungen innerhalb der Gruppe der Paramyxoviren gibt die Tabelle 2.

Seit 1965 ist ein Masernimpfstoff (Lebendimpfstoff) zur aktiven Immunisierung von Welpen gegen Staupe im Handel erhältlich. Heute wird die Immunisierung mit Masernvakzine vor allem bei Welpen von Staupe-immunen Hündinnen durchgeführt. Die vom Muttertier auf die Welpen übertragenen Staupe-Antikörper werden allmählich bis zur 12. Lebenswoche abgebaut und verhindern die Bildung von Staupe-Antikörpern bei einer aktiven Immunisierung vor diesem Zeitpunkt. Dagegen verhindern sie nicht die Bildung von Antikörpern gegen das heterologe Masernvirus (Ablett und Baker, 1966; Warren et al., 1960; Slater und Murdock, 1963; Baker et al., 1966; Ott, 1966). Die Immunisierung mit Masernvakzine ist ab der 4. Lebenswoche möglich, ihr Erfolg ist jedoch zu einem späteren Zeitpunkt gesicherter. Die aktiv erworbenen Masernantikörper verhindern bei späterer Staupe-Vakzinierung, wie sie allgemein ab der 12. Lebenswoche empfohlen wird, nicht die Bildung von gegen Staupe gerichteten Antikörpern (Brown, et al., 1972).

Als Impfvirus wird gewegekulturadaptiertes Masernvirus vom Edmonstonstamm verwendet. Die Impfung wird von den Welpen reaktionslos vertragen, nur selten werden febrile Impfreaktionen beobachtet. Die Schutzwirkung wird mit mehr als 90% angegeben, kann jedoch bei großen Belastungsdosen mit dem virulenten Snyder Hill Stamm besonders bei intracerebraler Inokulation durchbrochen werden (Baker, 1970; Bittle, 1970; Mc Manus, 1968).

Nur mit vermehrungsfähigem Masernvirus wird ein brauchbarer heterospezifischer Schutz erreicht. Die Erstimpfung mit Masernimpfstoff stimuliert die Bildung neutralisierender Antikörper gegen das Masernvirus, Staupe-neutralisierende Antikörper treten nicht, bzw. nur in sehr geringen Mengen auf (Gillespie und Karzon, 1960). Nach der Belastung kommt es zu einem "secondary response", das heißt zu einem schnellen, starken Anstieg der Masern-neutralisierenden Antikörper und, etwas später, zu einem steilen Anstieg der Staupe-neutralisierenden Antikörper (Roberts, 1964; Slater, 1970).

Die durch Masernvirus hervorgerufene Schutzwirkung ist von der verwendeten Tierart abhängig: Frettchen sind nach einer Impfung mit Masernvakzine nur zu einem geringen Teil gegen eine Staupe-Infektion geschützt (Ott, 1966). Auch die umgekehrte Anordnung, nämlich Impfung mit Staupevirus gegen Masern ist möglich. Kinder, die mit einem eiadaptierten Staupevirus immunisiert worden waren, erlangten einen teilweisen Schutz gegen eine Maserninfektion. Die Kinder vertrugen die Staupeinokulation reaktionslos und bildeten nach kurzer Zeit Staupe-neutralisierende Antikörper aus. Die Titer sind jedoch niedriger als bei Hunden, die mit derselben Viruszubereitung in gleicher Dosierung immunisiert wurden (Adams et al., 1959; Milian et al., 1959). De Lay et al. (1965) impften Hunde mit Rinderpestvirus. Die Tiere zeigten keine Anzeichen einer Infektion. Sie entwickelten Rinderpest- und Masern-neutralisierende Antikörper, aber keine Antikörper gegen Staupe. Trotzdem waren sie gegenüber einer Staupeinfektion immun. Umgekehrt konnten De Lay et al. keine Schutzwirkung gegen Rinderpest nachweisen, wenn sie Kühe mit Staupevirus impften. Sie nahmen an, daß die ungenügende Vermehrung des Staupevirus in Rindergewebe die Ursache dafür ist. Goret et al., (1961) immunisierten 300 Rinder mit Milz- und Gehirnsuspensionen von Staupe-infizierten Frettchen. 3 Wochen später überstanden die Tiere eine Belastungsinfektion mit Rinderpestvirus. Die Immunität war bereits am 9. Tag post vacc. bei der Mehrzahl der Tiere voll ausgebildet.

Auch die Immunisierung gegen Rinderpest mit Masernvirus ist möglich. Provost und Borreoor (1968) empfehlen sie für die Immunisierung von Kälbern mit maternalen Rinderpestantikörpern. Kälber können mit dem Masernstamm MB 113Y in einem Alter immunisiert werden, in dem eine aktive Immunisierung mit

Rinderpestvakzine wegen der passiv erworbenen Antikörper noch unwirksam ist. Die Impfung mit Masernvakzine wird von den Kälbern reaktionslos vertragen und sie sind gegen eine Infektion mit Rinderpestvirus mindestens 11 Monate geschützt. De Lay et al. konnten nur mit mindestens 2-3 Masernimpfungen einen Schutz gegen Rinderpest erreichen. Es besteht allerdings die Möglichkeit, daß bei Kälbern, die von mit Masernvirus immunisierten Kühen abstammen, eine Impfung mit der heterologen Masernvakzine erfolglos ist, und somit das Immunisierungsproblem nur um eine Generation verschoben wird (Provost et al., 1971).

2.2.2.2. Orthomyxoviren

Im Mittelpunkt des Interesses steht zur Zeit die heterospezifische Immunisierung gegen Influenza-Viren. Da es durch "antigenic drift" und "antigenic shift" ständig zu Antigenverschiebungen kommt, sucht man nach einem einheitlichen, alle Gruppen abdeckenden Antigen.

Auf Grund der verschiedenen, in der Komplementbindungsreaktion nachweisbaren Nukleokapsid-Antigene werden die Influenzaviren in Gruppen (A,B und C) eingeteilt. Die gegen das gruppenspezifische Nukleokapsid-Antigen gerichteten Antikörper sind aber nicht die Träger der Immunität gegen eine Influenza-infektion (Literaturübersicht bei Mc Queen et al., 1969). Die homo- als auch die heterospezifische Immunität korreliert mit den gegen die erregerspezifischen Hüllen-Antigenen (Lipoproteinhülle mit Hämagglutinin und Neuraminidase) gerichteten Antikörper (Rott, 1973; Herzberg, 1972). Kreuzimmunität wurde bisher nur zwischen Influenzaviren einer Gruppe beschrieben.

Allen et al., (1971) führten Kreuzschutzversuche mit Geflügelinfluenzaviren im homologen System durch, um die Wirkung der Hüllenantigene zu untersuchen. Die Immunisierung schützte die Tiere in jeden Fall vollständig vor einer homologen Infektion. Die Immunisierung schützte auch vor einer heterologen Infektion, wenn die zur Impfung verwendeten Viren ein ähnliches Hämagglutinin besaßen. Bei ähnlichen Neuraminidasen kam es nur zur Ausbildung einer schwachen Kreuzimmunität. Keine Kreuzimmunität wurde beobachtet, wenn Impf- und Infektionsstamm keines der beiden Oberflächenantigene gemeinsam hatten.

Auch die von Rott et al. durchgeführten Untersuchungen deuten daraufhin, daß beide Oberflächenantigene für eine Kreuzimmunität verantwortlich sind. Sie verwendeten einmal Influenzaviren mit verschiedenen Hämagglutininen und ähnlichen Neuraminidasen, nämlich den für Geflügel apathogenen Schweineinfluenzastamm und den hochpathogenen Geflügelstamm Rostock. Mit dem Schweineinfluenzastamm immunisierte Hühner waren gegen eine Belastung mit dem Geflügelstamm geschützt. Antiserum gegen den Geflügelinfluenzastamm hemmte die Neuraminidaseaktivität von Schweineinfluenzavirus und umgekehrt. Dagegen wurde die Hämagglutination nur durch die homologen Seren gehemmt. Weitere Kreuzschutzversuche wurden mit Influenzaviren durchgeführt, die ähnliche Hämagglutinine und verschiedene Neuraminidasen besaßen (Rott et al., 1975). Eine einzige Injektion mit dem Influenzastamm Equine 1 schützte Hühner vor einer Letaldosis mit dem Geflügelinfluenzastamm FPV Rostock, obwohl keine hämagglutinationshemmenden und keine neutralisierenden Antikörper gegen FPV Rostock nachgewiesen werden konnten.

Im Widerspruch dazu steht die Tatsache, daß die Influenzastämme A/Hong-Kong und A/Singapore keine Kreuzimmunität untereinander ausbilden, obwohl sie in einem der beiden Oberflächenantigene, nämlich der Neuraminidase Ähnlichkeit besitzen (Herzberg, 1969). Übereinstimmung herrscht aber darin, daß zur heterospezifischen Immunisierung aktives, vermehrungsfähiges Virus verwendet werden muß.

2.2.3. Togaviren

2.2.3.1. Pestiviren

Innerhalb der Gruppe der Pestiviren besteht eine Verwandtschaft zwischen den Viren der Europäisch-amerikanischen Schweinepest und der Mucosal Disease/Bovine Diarrhoea (MD/BVD).

Darbyshire beschrieb 1960 erstmals Kreuzreaktionen im Agargel-Präzipitationstest zwischen Schweinepestantigen und Seren von MD/BVD infizierten Rindern. Dieses Ergebnis wurde in der Folgezeit mehrmals bestätigt. Mit Hilfe der Immunfluoreszenz konnte für beide Viren ein gemeinsames Antigen nachgewiesen werden (Gutekunst und Malmquist, 1963; Mengeling et al., 1963;

Plant und Littlejohns, 1973). Viele Untersuchungen zeigten, daß Ferkel, die mit MD/BVD-Virus immunisiert wurden, einen Schutz gegen das Schweinepestvirus aufwiesen (Beckenhauer et al., 1961; Sheffy et al., 1962; Atkinson et al., 1963).

Die verwendeten MD/BVD-Stämme waren für die Schweine unschädlich und wurden auch bei engstem Kontakt nicht auf ungeimpfte Schweine und Rinder übertragen. Nur Kumagai et al., (1962) beobachteten keine Kreuzimmunität in Versuchen mit Ferkeln. Wahrscheinlich aber war der zur Impfung verwendete MD/BVD-Stamm Oregon C 25 V zu stark attenuiert und besaß keine oder nur schwache immunisierende Eigenschaften. Der Schutzeffekt lag nach einer Belastung mit dem Schweinepeststamm A bei 90-95%. Die Schutzwirkung trat 5 Tage post vacc. ein und hielt mehr als 2 Jahre an (Baker et al., 1969). Nach der Immunisierung mit MD/BVD-Vakzine kommt es zur Bildung BVD-neutralisierender Antikörper. Schweinepestneutralisierende Antikörper können dagegen nicht oder nur in geringen Mengen nachgewiesen werden. Nach einer Belastung mit Schweinepestviren, die oft von einem Temperaturanstieg begleitet wird, ist ein schneller Anstieg sowohl der MD/BVD-, als auch der Schweinepest-neutralisierenden Antikörper festzustellen ("secondary response") (Sheffy et al., 1962). Tamoglia et al. (1965) beobachteten nach einer Belastung mit Schweinepestviren eine Virämie. Sie halten deshalb eine Immunisierung mit BVD-Vakzine für gefährlich, da diese Tiere Schweinepestviren verbreiten ohne selbst daran zu erkranken.

Baker et al., (1969) haben dagegen neben anderer seuchenhygienischen Maßnahmen die Immunisierung von Ferkeln mit der heterospezifischen BVD-Vakzine zur Ausrottung der Schweinepest vorgeschlagen. Die Immunisierung von Kälbern mit einem Schweinepestvirus wurde bisher nur einmal untersucht. Haralambiev et al. (1974) inokulierten Kälber 2 mal im Abstand von 10 Tagen mit dem lapinisierten Schweinepeststamm K. 14 Tage nach der letzten Vakzination belasteten sie die Tiere mit dem virulenten MD/BVD Stamm Kabaleshko. Die belasteten Kälber zeigten keine klinischen Symptome mit Ausnahme einer 1-tägigen Temperaturerhöhung bei einem der Tiere. Es wird angenommen, daß die

Wirkung sowohl von den Eigenschaften des immunisierenden Schweinepeststammes, als auch denen des Challenge-Virusstammes abhängig ist. Die Immunisierung gegen MD/BVD mit dem heterologen Schweinepestvirus wird für die prophylaktische Vakzination trächtiger Kühe vorgeschlagen.

2.2.3.2. Alphaviren und Flaviviren (Arboviren der Gruppe A und B)

Die Arboviren werden in die Gruppen A und B unterteilt.

Gruppe A: Die Pferdeencephalitisviren Eastern Equine Encephalitis (EEE), Venezuelian Equine Encephalitis (VEE) und Western Equine Encephalitis (WEE), sowie das Semliki Forest Virus (SF) und das Sindbisvirus.

Gruppe B: Japanese B Encephalitis (JBE)-, St. Louis Encephalitis (SLE)-, Murray Valley Encephalitis (MVE)-, und West Nile Encephalitis (WN)-Viren sowie die Dengueviren.

Innerhalb beider Gruppen besteht Antigenverwandtschaft und teilweise Kreuzimmunität. Die heterospezifische Immunisierung hat aber nur nach Impfung mit vermehrungsfähigen Viren Erfolg (Hearn, 1961).

Gruppe A:

Die Verwandtschaft zwischen den Arboviren der Gruppe A kann durch Hämagglutinationshemmung, Komplementbindung und Kreuzneutralisationsteste nachgewiesen werden (Casals und Brown, 1954; Schlesinger et al., 1944; Stamm und Kiessling, 1957). Die ersten Ergebnisse über eine Kreuzimmunität innerhalb der Gruppe A der Arboviren wurden mit WEE und EEE erreicht. Inzwischen wurde auch zwischen der anderen Virusarten dieser Gruppe eine Kreuzimmunität nachgewiesen. Einen Überblick gibt die Tabelle 2.

Über den Wirkungsmechanismus der Kreuzimmunität liegen verschiedene Meinungen vor. In der Seren der geimpften Tiere lassen sich keine heterologen Antikörper nachweisen. (Byrne et al., 1964; Parks und Price, 1958). Erst nach der Belastungsinfektion konnte in einigen Versuchen ein Ansteigen der neutralisierenden Antikörper gegen das Impfvirus und das Challengevirus beobachtet werden (Hearn und Rainey, 1962).

Hearn und Rainey (1962) untersuchten das Einsetzen und die Dauer der Immunität gegenüber heterologen Viren. Dabei stellten sie fest, daß VEE-immune

Mäuse auch gegen eine intracerebrale Belastung mit Vacciniavirus geschützt sind. Dieser Schutzeffekt hielt drei Tage an und fiel dann schnell auf Null ab. Dagegen setzt der Schutz gegen eine EEE-Infektion erst nach 2-3 Tagen ein und hält mindestens 60 Tage an. Hearn schloß daraus, daß der Schutz nach einer Immunisierung mit Arboviren aus zwei Mechanismen besteht:

1. Eine Art unspezifische Resistenzerhöhung, die für den Schutz im frühen Postimmunisierungszeitraum zuständig ist.
2. Eine Immunität, die mit dem Auftreten spezifischer neutralisierender Antikörper zusammenfällt, die 5-7 Tage nach der Immunisierung auftreten.

Peck et al. (1975) gelang durch die Übertragung von T-Lymphozyten die von Sindbisimmunen Mäusen stammten, eine passive Immunisierung gegen eine Semliki forest Infektion. Der Zeitraum zwischen Übertragung der T-Lymphozyten und Eintritt der Immunität beträgt mindestens 6 Tage, 2 Tage nach der passiven Immunisierung sind die Tiere für eine Semliki forest Infektion noch voll empfänglich. Peck konnte im Serum Sindbis-immuner Tiere keine Interferonaktivität nachweisen. Er schließt aus seinen Ergebnissen, daß die zelluläre Immunität Träger dieser Schutzwirkung ist.

Gruppe B:

Die Arboviren der Gruppe B besitzen gemeinsame Antigene, die im Neutralisationstest, Komplementbindungsreaktion, Hämagglutinations- und Kreuzschutzttest nachgewiesen werden konnten (Lenette und Koprowski, 1946).

Da es noch keine geeigneten homologen attenuierten Impfstämme für die Praxis gibt, empfehlen Inam und Hammon (1957) zur Immunisierung des Menschen gegen eine Arbo-B-Encephalitis eine zweistufige Impfung mit nur schwach virulentem bzw. attenuiertem West Nile-Virus in Kombination mit einer homologen inaktivierten Vakzine. Dadurch soll ein besserer Schutz erreicht werden als mit der inaktivierten Vakzine allein.

Nach der Immunisierung sind im Serum neutralisierende Antikörper nachweisbar, die gegen das homologe Virus und gegen andere Virusarten der Gruppe B gerichtet sind. Nach einer Infektion mit dem heterologen Virus kommt es zum Anstieg beider Titer (Inam und Hammon, 1957). Die vor dem Challenge nachweisbaren neutralisierenden Antikörper scheinen mit der Schutzwirkung zu korrelieren.

Immunserum gegen Japanese B Encephalitis hat einen relativ hohen Gehalt an heterologen Antikörpern gegen SLE, MVE und WN. Dagegen weist SLE-Immunserum nur einen geringen Titer an heterologen Antikörpern gegen SLE, MVE und WN auf. Auch im Belastungsversuch ergeben sich Unterschiede, so sind z.B. mit SLE immunisierte Tiere geringer gegen eine heterologe Infektion geschützt als mit JBE-Virus immunisierte Tiere.

2.2.4. Picornaviren

2.2.4.1. Maul- und Klauenseucheviren (MKS)

Die Einteilung der MKS-Viren erfolgt in Typen und Subtypen. An Typen sind heute bekannt: O, A, C, SAT 1, SAT 2, SAT 3 und ASIA 1. Innerhalb der meisten Typen existieren mehrere Subtypen. Zwischen den Subtypen innerhalb einer Gruppe besteht eine verschieden starke Kreuzimmunität, zwischen den Typen konnte eine solche nur zwischen A und C, aber auch da nur in geringem Maße nachgewiesen werden (Wittmann, 1965).

Da ständig neue MKS-Erreger auftauchen, ist man auf der Suche nach Impfstämmen die möglichst viele heterologe Stämme immunologisch abdecken. Es gibt bestimmte "dominierende" Stämme mit einem breiten Immunitätsspektrum (Girard et al., 1969). Muntiu et al. (1969) haben festgestellt, daß die neuen Varianten ein besseres immunologisches Abdeckungsvermögen gegen heterologe Subtypen besitzen als die älteren Stämme. Nach der Immunisierung treten im Serum der geimpften Tiere neutralisierende Antikörpertiter gegen das homologe Virus auf. Heterologe sind dagegen nur in geringem Umfang oder gar nicht nachweisbar. Wittmann (1965) konnte Zusammenhänge zwischen Antikörpertiter und Immunität nachweisen: Bei homologen Neutralisationstitern von 1:155 und mehr sind Meerschweinchen gegen den homologen und die meisten heterologen A-Stämme voll geschützt, bei Titern von 1:44 bis 1:64 war eine gewisse Teilimmunität feststellbar, die sich jedoch mehr auf den homologen Virusstamm auswirkte.

Die Ergebnisse des Immunitätstestes und des Neutralisationstestes stimmen aber nicht immer überein (Wittmann, 1965). Sichere Auskunft über die immunologischen Beziehungen zwischen verschiedenen MKS-Stämmen gibt nur der mit aktivem Virus durchgeführte kreuzweise Immunitätstest (Wittmann, 1964). Er hat die größte praktische Bedeutung.

In der Praxis konnten Moreau et al. (1971) zeigen, daß Rinder gegen heterologe Subtypen geschützt sind, wenn sie zweimal oder öfters mit einer MKS-Vakzine geimpft worden waren. Bei nur einmal geimpften Tieren dagegen kann der Impfschutz durch heterologe Subtypen durchbrochen werden.

Für die Wirksamkeit einer MKS-Vakzine sind nach Muntiu et al. (1969) zwei Faktoren verantwortlich: Die Antigenmenge und die stamesspezifischen immunogenen Eigenschaften. Mangelnde Immunogenität gegenüber einem heterologen Stamm kann zum Teil durch Erhöhung der Antigenmenge ausgeglichen werden. Durch Inaktivierung der Impfviren geht ein großer Teil der Immunität, besonders der gegenüber heterologen Stämmen, verloren (Wittmann, 1964; Kane und Pay, 1964).

2.2.5. Herpesviren

2.2.5.1. Marek- Disease Virus (MDV) - Putenherpesvirus (PHV)

MDV und PHV sind zellgebundene Herpesvirer der Gruppe B, die in Gewebekulturen intranukleäre Einschußkörperchen bilden. Sie besitzen verwandte Antigene. PHV ist aber im Gegensatz zu MDV für Küken apathogen (Witter et al., 1969; Sharma et al., 1972).

Nach Okazaki et al. (1969) sind PHV-immune Küken vor einer Marekerkrankung geschützt. Belastete man PHV-immune Küken 3-5 Wochen post vacc. mit dem virulenten MDV-Stamm JM, der 90% der ungeimpften Kontrollen tötete, so waren sie vor einer Erkrankung geschützt.

In der Präzipitation bilden PHV-bzw. MDV-Hyperimmunseren sowohl mit dem homologen als auch mit dem heterologen Antigen Präzipitationslinien. PHV-infizierte Zellkulturen reagieren mit MDV-Antiserum in der direkten und indirekten Immunofluoreszenz, und umgekehrt (Witter et al., 1969).

Seit der Entdeckung von Okazaki et al. (1969) wurden zahlreiche Feldversuche mit PHV durchgeführt. Die Impfung mit PHV senkt die durch Marek Disease verursachte Mortalität drastisch, die Legeperiode setzt durchschnittlich um 2 Wochen früher ein (Dorn und Schindler, 1971; Vielitz und Landgraf, 1971).

Als Impfvirus wird der an embryonale Hühnerzellen adaptierte PHV-Stamm FC 126 verwendet. Die Vakzine wird in tiefgefrorenem Zustand bei -70°C bis zur Verwendung gelagert. In aufgetautem Zustand ist sie weder verdünnt noch unverdünnt haltbar (Gylstorff, 1971).

Die Impfung mit PHV-Vakzine hat gegenwärtig weitaus stärkere Verbreitung gefunden als die mit attenuierter MDV-Vakzine (Vielitz und Landgraf, 1971). Die von einigen Wissenschaftlern vertretene Meinung, daß Interferonbildung oder Interferenz für den heterologen Schutz verantwortlich sind, wird nicht von allen geteilt. Neue Versuche ergaben, daß die Impfung mit PHV nicht vor einer Infektion mit MDV schützt, wohl aber vor einer Erkrankung. PHV scheint sich in den Küken schneller zu vermehren und in ihnen länger zu persistieren als MDV. Ob die nach der Immunisierung gebildeten humoralen Antikörper für die Schutzwirkung verantwortlich sind, ist noch nicht geklärt.

2.3. Heterospezifische Immunisierung bei Bakterieninfektionen (vergl. Tab. 3)

2.3.1. *Leptospira*

1925 und 1928 haben erstmals Inada und Fletcher auf die Möglichkeit einer postinfektiösen Kreuzimmunität zwischen verschiedenen Serotypen von *Leptospira interrogans* hingewiesen. Dieses Ergebnis konnte aber in der Vergangenheit nicht immer bestätigt werden. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der Schwierigkeit, für Labortiere Stämme mit ausreichender Pathogenität zu finden. Rimpau et al. (1938) und Kemenes (1963) wiesen nach, daß Meerschweinchen nach einer Infektion mit virulenter *Leptospiren* vom Typ *Grippotyphosa* gegen eine zweite Infektion mit *Canicola* geschützt sind, aber nicht gegen eine Infektion mit *Icterohaemorrhagiae*. Kemenes war der Meinung, daß der fehlende Schutzeffekt durch die geringe Pathogenität der *Grippotyphosa*-Stämme für diese Tierart bedingt ist. Eine Kreuzimmunität zwischen den Serotypen *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona* und *Sejroe* konnte er nicht feststellen.

Im Laufe der letzten Jahre wurde nach Verwendung hoch-pathogener Stämme an Hamstern und Meerschweinchen doch eine Kreuzimmunität zwischen den Serotypen *Canicola*, *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa* und *Pomona* nachgewiesen und die Umkehrbarkeit dieses Effektes bewiesen. Während jedoch zwischen *Grippotyphosa*, *Canicola* und *Icterohaemorrhagiae* volle Reziprozität besteht, kann eine Infektion mit *Grippotyphosa* nur teilweise gegen eine zweite mit *Pomona* schützen, dagegen ist der Schutz in umgekehrter Richtung voll ausgebildet (Plesko und Lataste-Corolle, 1970; Menges et al., 1960).

Der Wirkungsmechanismus dieser Kreuzimmunität ist noch nicht geklärt. Nach der Erstinfektion treten im Serum hohe Agglutinationstiter gegen den homologen Serotyp auf. Nach der Zweitinfektion sind im Serum Agglutinine gegen beide Erreger vorhanden.

2.3.2. Brucella

Die Antigenbeziehungen zwischen den verschiedenen Brucellaarten sind sehr eng. Die Brucellien besitzen zwei Antigenkomponenten, A und M, und zwar in einem unterschiedlichen quantitativen Verhältnis. Nur auf Grund der quantitativen Unterschiede ist eine begrenzte serologische Differenzierung möglich.

Eine heterospezifische Impfung mit somatischen Brucellenantigenen beim Meerschweinchen und mit Kulturfiltraten bei Mäusen brachte im Belastungsversuch eine 100%ige Kreuzimmunität zwischen Brucella (Br.) abortus, suis und melitensis (Keppie et al., 1962). Trotz der relativ engen Verwandtschaft und den guten Erfolgen mit heterospezifischen Impfungen in Tierversuchen, wurden in der Praxis bisher wenige heterospezifische Immunisierungen gegen Brucellose durchgeführt. Vershilova (1961) impfte in einem Feldversuch Personen gegen Br. melitensis mit einem lebenden, attenuierten Br. abortus Stamm (15 BA). Er wies aber nur eine Morbiditätssenkung um das 3-11fache nach. Der Impfschutz setzte etwa 2 Monate post vacc. ein und ließ bereits nach 9-12 Monaten wieder nach. Außerdem wurden zum Teil schwere Begleiterscheinungen bei den Impfungen beobachtet.

Sehr viel besser waren die Ergebnisse von van Heerden (1964), mit der heterospezifischen Impfung gegen die Epididymitis der Schafe in Südafrika. Nach einmaliger Impfung der Tiere mit einem lebenden, attenuierten Br. melitensis Stamm (Rev. 1) waren die Tiere 4 Jahre gegen eine Infektion mit Br. ovis geschützt. Die Lebendimpfung wurde reaktionslos vertragen. Auch eine Simultanimpfung der Schafe unter Verwendung eines lebenden Br. abortus Stammes und abgetöteten Br. ovis Bakterien ergab einen soliden Schutz, während die einmalige Applikation einer dieser Impfstoffe allein nur ungenügend schützte (Biberstein et al., 1961).

2.3.3. Enterobacteriaceae

Es ist sehr schwierig, die Kreuzimmunisierungsversuche innerhalb der Familie der Enterobakterien unter die Begriffe para- oder heterospezifisch einzuordnen. Auf der einen Seite nimmt man an, daß zwischen den Enterobakterien Antigenverwandtschaften bestehen. Allen gemeinsam soll ein "common antigen" (CA) sein (Kunin et al., 1962). Zur Zeit ist die Zusammensetzung von CA noch unklar. Das CA-Phänomen scheint aber komplexer zu sein als ursprünglich angenommen wurde (Domingue und Johnson, 1974). Auf der anderen Seite besitzen die Enterobakterien Endotoxin, das ein sehr gutes Stimulans zur Erhöhung der unspezifischen Resistenz ist.

Wenn man diese praemunisierende Wirkung ausklammert, dann bleiben aber doch noch eine Vielzahl von Phänomenen übrig, die für eine heterospezifische Wirkung sprechen. Aus den bisherigen Ergebnissen lassen sich folgende für die Ausbildung einer Immunität wichtigen Punkte zusammenfassen: Zur Impfung muß man sehr hohe Antigendosen oder, besser noch, lebende Bakterien verwenden. Die heterospezifische Immunität ist bei parenteraler Testinfektion wesentlich geringer als die homologe Immunität. Gleichwertige homologe und heterologe Immunität erhält man nur nach oraler Impfung und oraler Testinfektion.

Yoshida gelang schon 1909 der Nachweis, daß Mäuse nach Verfütterung von *Salmonella* (S.) *paratyphi* A nicht nur gegen die homologe, sondern auch gegen eine Infektion mit *S. typhi* murium geschützt waren. Nach heterospezifischer Impfung mit Salmonellen stellen Kinne-Saffran et al. (1968) fest, daß der Schutz gegenüber einer heterologen i.p.-Infektion sehr gering ist und nur dann meßbar ist, wenn zwischen den immunisierenden und infizierenden *Salmonella*-Spezies O-Antigengemeinschaft besteht. Die unspezifische orale Impfung schützt dagegen nach oraler Infektion fast so gut wie die spezifische (Raettig, 1964). Dieser Schutz ist auch dann zu beobachten, wenn zwischen immunisierenden und infizierenden Keimen keine Antigengemeinschaften bestehen (Kinne und Saffran, 1968).

Howard (1961) immunisierte Mäuse mit avirulenten *S. typhi* murium und belastete die Tiere parenteral mit *S. paratyphi* C. Bis auf ein Tier überlebten alle heterospezifisch geimpften Mäuse, während bei den ungeimpften die Mortalität 100% betrug. Nach Howard soll es sich nicht um eine Kreuzimmunität handeln, sondern um einen paraspezifischen Effekt, denn die beiden *Salmonella*-Arten besitzen nur ein gemeinsames H-Antigen.

Rankin et al. (1967) immunisierten Kälber subkutan mit einer R-Form von *S. dublin* und stellten eine Kreuzimmunität zu *S. typhi* murium fest. Die beiden Erreger besitzen die O-Antigene 1 und 12 gemeinsam.

Strey et al. (1971) erhielten nach parenteraler und oraler Infektion bei mit gruppenunspezifischen *Salmonellen* geimpften Mäusen eine Schutzwirkung, die nur geringfügig schwächer war als nach gruppenspezifischer Impfung. Als Wirksamkeitsnachweis diente ihnen eine beschleunigte Endotoxin- bzw. Erregerausscheidung.

Lietz (1969) prüfte die Kreuzimmunität zwischen verschiedenen *E. coli* Serotypen. Bei heterospezifischer, oraler Immunisierung und i.p. Belastung war eine Senkung der Mortalität um 25% festzustellen. Demgegenüber wurde bei homologer Belastung eine Senkung von 70% errechnet. Auch Mochmann et al. (1967) konnten Kreuzimmunitäten zwischen verschiedenen *E. coli* Serotypen feststellen. Für eine positive Wirkung aber war es unbedingt notwendig, die Belastungsdosis im Challenge so niedrig wie möglich zu halten. Eine aktive Immunisierung mit einer R-Form von *S. minnesota* schützte Tiere vor einer *E.-coli*- oder einer *Klebsiella pneumoniae*-Infektion (McCabe, 1971). Die Tatsache, daß die Schutzwirkung noch über eine Woche nach dem Primärstimulus vorhanden war und auch eine passive Immunisierung möglich war, spricht gegen eine paraspezifische und für eine heterospezifische Schutzwirkung.

Kunin et al., 1962, konnten dagegen nach Impfung mit *E. coli* O6 keine Immunität gegenüber *Klebsiella pneumoniae* nachweisen, wohl aber gegenüber *E. coli* O75 und *Proteus mirabilis*. Auch die Tierversuche von Jandl (1965) weisen auf einen heterospezifischen Impfschutz nach oraler Immunisierung innerhalb der Enterobakterien hin. Mit *S. typhi*, *S. anatum* und *E. coli* geimpfte Mäuse waren gegen eine nachfolgende orale Infektion mit *S. enteritidis*-Bakterien geschützt.

2.3.4. Streptococcus

Die Streptokokken werden nach dem Schema von Lancefield auf Grund der unterschiedlichen Kohlenhydratantigene in die Gruppen A bis Q unterteilt. Innerhalb der einzelnen Gruppen unterscheidet man auf Grund der verschiedenen spezifischen M-Proteine (Gruppe A) oder Kapselpolysaccharide (Gruppe B) verschiedene Typen. Diese typenspezifischen Antigene stimulieren im immunisierten Organismus die Bildung spezifischer schützender Antikörper (Fox, 1961).

Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Streptokokkentypen der Gruppe A beschrieben bereits 1939 Hirst und Lancefield. Sie immunisierten Mäuse mit den durch Säureextraktion gewonnenen M-Proteinen des Typs I. Die Mäuse waren gegen eine homologe Belastung 100%ig geschützt, gegen eine heterologe Belastung mit den Typen 3 und 14 jedoch nur, wenn die Belastungsdosis sehr niedrig gehalten wurde. Auch im Präzipitationstest konnten Kreuzreaktionen zwischen den Typen 1, 3 und 14 nachgewiesen werden. Die passive Immunisierung schützte nur vor einer homologen Infektion (Hirst und Lancefield, 1939).

Fox und Wittner (1967) stellten fest, daß Kinder nach alleiniger Infektion mit Typ 3 oder Typ 12 Antikörper gegen beide Serotypen bildeten. Dagegen konnten sie mit einem Kaninchen-Immunserum im Schutzversuch keine heterospezifische passive Immunität zwischen den beiden Typen nachweisen.

Bergner-Rabinowitz et al. (1972) beschreiben eine kreuzweise Schutzwirkung zwischen den Typen 55 und 60. Immunserum gegen das M-Protein von Typ 55 hat eine bakterizide Wirkung gegen Streptokokken vom Typ 60, aber nicht umgekehrt.

In der Immunodiffusion konnte bei verschiedenen Typen gemeinsame M-Proteine nachgewiesen werden (Harrell et al., 1971; Wiley und Bruno, 1969). In Absorptionsversuchen mit den jeweiligen Immunseren wurde aber festgestellt, daß das für die heterospezifische Wirkung verantwortliche Antigen nicht mit dem typenspezifischen Antigen (M-Protein) identisch ist. Harrell et al. (1971) schließen daraus, daß noch ein drittes, gemeinsames Antigen vorhanden sein muß, das ihrer Meinung nach ebenfalls ein M-Protein ist.

Wittner und Fox (1977) stellten aus den gereinigten M-Proteinen der Typen 1, 3 und 12 eine trivalente Vakzine her. Immunisierten sie damit Mäuse, so waren diese sowohl gegen eine homo- als auch heterospezifische Belastung mit den Typen 6 und 14 der Gruppe A geschützt, nicht jedoch gegen eine Belastung mit Streptokokken der Gruppe B. Die Stärke der heterospezifischen Schutzwirkung war von der Impfdosis und der Kombination der Serotypen abhängig. Die Impfung mit einer monovalenten Vakzine bewirkte einen guten Schutz gegen die homologe Belastung, aber nur eine geringe Kreuzimmunität. Eine passive Immunisierung schützte in jedem Fall nur vor einer homologen Infektion.

Die Klassifizierung der Typen in Gruppe B erfolgt im Präzipitationstest nach den spezifischen Kapselpolysacchariden in die Typen I, II und III. Schon 1938 konnte Lancefield nachweisen, daß es innerhalb des Typs I weitere Serotypen gibt, die zwar eine ähnliche, aber keine identische Struktur ihrer Kapselpolysaccharide besitzen. Die unterschiedlichen Typen bezeichnete sie mit Ia, Ib usw. In passiven Immunisierungsversuchen waren immunisierte Mäuse gegen eine heterospezifische Infektion mit einem Subtyp geschützt.

2.3.5. *Pasteurella multocida* (Past. mult.)

Innerhalb der Spezies *Pasteurella multocida* gibt es vier verschiedene Serotypen auf Grund der unterschiedlichen Kapsel- bzw. Oberflächenantigene (Carter, 1961). 1970 immunisierte Heddleston Hühner mit formalinabgetöteten Pasteurellen. Er erreichte damit nur eine Schutzwirkung gegen homologe Stämme. Dagegen stellte er fest, daß Tiere, die eine Pasteurellen-Infektion überstanden hatten, gegen eine Zweitinfektion, auch mit heterologen Stämmen, immun waren (Heddleston, 1970).

Ebenso schützt eine Trinkwasser-Vakzinierung mit lebenden, wenig- oder avirulenten Past. mult.-Stämmen Hühner und Puten vor einer Infektion mit heterologen Stämmen (Bierer und Derieux, 1972; Heddleston und Rebers, 1972; Maheswaran, 1973). Erfolgt die Belastung oral über das Trinkwasser, so ist der Schutz ausgeprägter als bei einer i.m.-Belastung. Maheswaran et al. (1973) konnten überhaupt keine Kreuzimmunität bei i.m.-Belastung nachweisen.

Demgegenüber berichtete Bergeon (1953) von einer heterospezifischen Wirkung zwischen Past. mult.-Stämmen vom Geflügel und Schwein nach Impfung mit inaktivierten Keimen. Nach Heddleston sind nicht alle für Geflügel avirulenten Erreger für eine Immunisierung gegen heterospezifische Pasteurellen geeignet. Von einem Kalb mit "shipping fever" isolierte Pasteurellen konnten keine Immunität gegen virulente Geflügelstämme induzieren.

Die heterospezifische Wirkung soll auf zellulären Immunvorgängen beruhen. Serumuntersuchungen ergaben, daß bei heterospezifisch geschützten Tieren Agglutinine gegen den Impfstamm, nicht aber gegen den Challenge-Stamm vorhanden sind (Heddleston, et al., 1975).

2.3.6. *Yersinia* (Y.)

Als erster immunisierte schon 1913 Rowland Meerschweinchen mit *Y. pseudotuberculosis* erfolgreich gegen *Y. pestis*. Seit dieser Zeit ist die Kreuzimmunität Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

Schütze (1932) wies anhand von Präzipitationstesten nach, daß beide Bakterien ein gemeinsames, somatisches Antigen besitzen. Thal (1956) führte die Kreuzimmunität zwischen *Y. pseudotuberculosis* und *Y. pestis* auf ein gemeinsames Antigen "R" zurück, das nicht mit den "H" und "O" Antigenen identisch ist. Lawton et al. (1959) konnten im Agargel-Diffusionstest bei *Yersinia*-Stämmen 5 Antigene differenzieren, die spezifisch für *Y. pestis* sind, 2, die spezifisch für *Y. pseudotuberculosis* sind und 11 Antigene, die beiden gemeinsam sind. Aus einem avirulenten *Y. pseudotuberculosis*-Stamm isolierten Lawton und Surgalla (1962) ein Antigen, das gegen eine Pestinfektion schützen kann. Der protective Faktor (PF) befindet sich nach dem Zentrifugieren der Bakteriensuspension im Sediment. Verimpften Lawton und Surgalla dieses Material an Meerschweinchen, so waren diese bereits einen Tag post vacc. gegen eine tödliche Pestinfektion geschützt. Die Schutzwirkung hielt mindestens 5 Wochen an. Mit einem Anti-PF-Serum ließ sich jedoch keine passive Immunität erzeugen und im Serum immunisierter Meerschweinchen waren in der Agargel-Diffusion keine heterospezifischen Antikörper nachweisbar. PF ist ein Protein-Lipopolysaccharid-Komplex, der Ähnlichkeit mit dem Endotoxin besitzt.

PF ist jedoch im Gegensatz zum Endotoxin nicht toxisch und die Schutzwirkung von PF hält mindestens 5 Wochen an, während die erhöhte Resistenz nach Endotoxingabe meist nur einige Tage wirksam ist.

Virus- gruppe	Unter- gruppe	Heterospezifische mit	Immunisierung gegen	Impfling	Schutzwirkung	Literaturstellen
Pocken	Orthopox	Vacciniavirus	Variola	Mensch	+++*	73
			Ectromelie	Maus	+++	25, 30, 73
			Affenpocken	Affen	+++	73
			Kamel- pocken	Kamel	+++	73
Myxoviren	Avi- pox	Taubenpockenvirus Putenpockenvirus	Kuhpocken	Rind	+++	73
			Büffelpocken	Büffel	+++	73
			Pferdepocken	Pferde	+++	73
			Hühnerpocken Hühnerpocken	Huhn Huhn	++ +++	10, 28, 46, 72 8, 72, 105
	Paramyxoviren	Masernvirus Masernvirus Staupevirus Rinderpestvirus Staupevirus Masernvirus	Staupe	Hund	+++	1, 5, 7, 17, 18, 19, 34, 71, 82, 94, 102, 110
				Frettchen	±	82
				Mensch	++	2, 77
				Hund	++	67
				Rind	- bzw ++	36, 67
				Rind	++	87, 88
	Orthomyxo- viren	A/Hong Kong/1/68 A/Singapore/1/57 A/Equi-2/Miami/63	A/Singapore/1/57 A/Hong Kong/1/68 A/Hong Kong/1/68	Mäuse	-	48
				Mäuse, Mensch	-	48
				Mäuse	++	49

Tabelle 2: Heterospezifische Immunisierung gegen Virusinfektionen

Virus- gruppe	Unter- gruppe	Heterospezifische Immunisierung		Impfling	Schutzwirkung	Literaturstellen
Myxoviren	Orthomyxoviren	mit	gegen			
		A/Ann Arbor/7/67	A/Hong Kong/1/68	Mäuse	++	49
		Schweineinfluenza- virus	Gefl. Rostock	Hühner	+++	95
		Equine-1	Gefl. Rostock	Hühner	+++	96
		Gefl. A/Dutch	Gefl. A/Turkey/ England/63	Hühner	+++	3
		Gefl. A/Dutch	Gefl. A/Tern/South Africa/61	Hühner	±	3
		Gefl. A/Turkey/ England/63	Gefl. A/Tern/South Africa/61	Hühner	+	3
		Gefl. A/Turkey/ England/63	Gefl. A/Dutch	Hühner	+++	3
		Gefl. A/Tern/South Africa/61	Gefl. A/Dutch	Hüner	-	3
		Gefl. A/Tern/South Africa/61	A/Turkey/ England/63	Hühner	++	3
Toga- viren	Pest- viren	Schweinepestvirus Rinderpestvirus	Rinderpest Schweinepest	Kälber Schweine	+++ +++	39 4,12,100,106

Tabelle 2, Fortsetzung

Virus- gruppe	Unter- gruppe	Heterospezifische Immunisierung		Impfling	Schutzwirkung	Literaturstellen
		mit	gegen			
Togaviren	Alphaviren (Arboviren Gruppe A)	VEE	EEE	Mäuse, Pferde	+++	20, 41, 42
		VEE	WEE	Mäuse, Pferde	+++	20, 41, 42
		EEE	WEE	Pferde, Mäuse, Vögel	+++	20, 41, 42, 103
		EEE	VEE	Pferde, Mäuse	+++ bzw. -	20, 41, 42
		WEE	EEE	Mäuse, Vögel	-	18, 39, 38, 87, 20, 41, 42, 103
		1 x SF	EEE	Mäuse	-	42
		2 x SF	EEE	Mäuse	+	42
		1 x SF	VEE	Mäuse	-	42
		2 x SF	VEE	Mäuse	+	42
		VEE	SF	Mäuse	+++	42
	Sindbis	WEE	Sindbis	Hamster	++	83
		Sindbis	WEE	Hamster	++	83
	Flaviviren (Arboviren Gruppe B)	JBE	MVE	Mäuse, Hamster	+++	53
		MVE	JBE	Hamster	+	53
		JBE	WN	Hamster	+++	53
		WN	MVE	Hamster	+++	53
		WN	SLE	Hamster	+	53

Tabelle 2, Fortsetzung

Virus- gruppe	Heterospezifische Immunisierung		Impfling	Schutzwirkung	Literaturstellen
	mit	gegen			
Picornaviren	A-Subtypen	A-Subtypen	Rinder, Schafe, Meerschweinchen	+++ bis - Je nach Immunoge- nität d. verwen- deten Stämme	79,80,113,114
	O-Subtypen	O-Subtypen	Rinder, Meerschweinchen	+++ bis - Je nach Immunoge- nität d. verwen- deten Stämme	35,57,79,113
	A-Subtypen	O-Subtypen		-	113
	O-Subtypen	A-Subtypen		-	113
	C-Subtypen	C-Subtypen	Rinder	+++ bis - Je nach d. Immuno- genität der ver- wendeten Stämme	79
Herpes- viren	Putenherpesvirus	Marek Disease	Küken	+++	27,38,81,109

*+ = schwach
++ = gut
+++ = sehr gut
- = nicht nachweisbar

Tabelle 2, Fortsetzung

Gattung	Heterospezifische Immunisierung		Impfling	Schutzwirkung	Literaturstellen
	mit	gegen			
Leptospira	L. grippotyphosa	L. canicola	Meerschweinchen	+++*	59, 93
	L. grippotyphosa	L. pomona	Hamster	+	76, 86
	L. grippotyphosa	L. icterohaemorrhagiae	Meerschweinchen	+++ bzw. -	76, 86, 59, 93
	L. pomona	L. grippotyphosa	Hamster	+++	76, 86
	L. pomona	L. icterohaemorrhagiae	Hamster	+++	76, 86
	L. pomona	L. canicola	Hamster	+++	76, 86
	L. icterohaemorrhagiae	L. canicola	Hamster	+++	76, 86
	L. icterohaemorrhagiae	L. pomona	Hamster	+++	76, 86
	L. pomona	Sejroe	Meerschweinchen	-	59
	L. canicola	Sejroe	Meerschweinchen	-	59
	L. icterohaemorrhagiae	Sejroe	Meerschweinchen	-	59
	L. canicola	L. pomona	Hamster	+++	76, 86
	L. canicola	L. grippotyphosa	Hamster	+++	76, 86
	L. canicola	L. icterohaemorrhagiae	Hamster	+++	76, 86
Brucella	Br. abortus	Br. melitensis	Meerschweinchen	+++ bzw. ±	60, 108
	Br. melitensis	Br. abortus	Mäuse, Mensch, Meerschweinchen	+++	60

Tabelle 3: Heterospezifische Immunisierung gegen Bakterieninfektionen

Gattung	Heterospezifische Immunisierung		Impfling	Schutzwirkung	Literaturstellen
	mit	gegen			
Brucella	Br. suis	Br. abortus	Mäuse, Meerschweinchen	+++	60
	Br. melitensis	Br. suis	Mäuse, Meerschweinchen	+++	60
	Br. abortus	Br. suis	Mäuse, Meerschweinchen	+++	60
	Br. suis	Br. melitensis	Mäuse, Meerschweinchen	+++	60
	Br. melitensis	Br. ovis	Schaf	+++	47
Enterobacteriaceae	S. paratyphi C	S. typhi murium	Mäuse	+++	118
	S. typhi murium	S. paratyphi C	Mäuse	+++	51
	S. dublin	S. typhi murium	Kälber	+++	92
	E. coli-Serotypen	E. coli-Serotypen	Mäuse	+	78, 63
	S. minesota	E. coli	Mäuse	++	21
	S. minesota	K. pneumoniae	Mäuse	++	21
	E. coli	K. pneumoniae	Mäuse	-	63
	E. coli	Proteus mirabilis	Mäuse	++	63
	S. typhi	S. enteritidis	Mäuse	++	56
	S. anatum	S. enteritidis	Mäuse	++	56
	E. coli	S. enteritidis	Mäuse	++	56

Tabelle 3, Fortsetzung

Gattung	Heterospezifische Immunisierung		Impfiling	Schutzwirkung	Literaturstellen
	mit	gegen			
Streptococcus	Typen d. Gruppe A	Typen d. Gruppe A		+++ bzw. - abhängig v.d. spezifischen M-Proteinen	50, 13, 40, 111, 116
	Typen d. Gruppe A Typen d. Gruppe B	Typen d. Gruppe B Typen d. Gruppe B	Mäuse Mäuse	- +	116 64
Past. multicida	Verschiedene Serotypen	verschiedene Serotypen	Hühner	+++ bzw. +	13, 16, 43, 44, 45, 70
Yersinia	Y. pseudotuberculosis	Y. pestis	Meerschweinchen	+++	107, 66

* + = schwach
 ++ = gut
 +++ = sehr gut
 - = nicht nachweisbar

Tabelle 3, Fortsetzung

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Versuchstiere

Wir verwendeten weibliche NMRI-Mäuse mit einem durchschnittlichen Gewicht von 18-20g bei Versuchsbeginn. Die Mäuse wurden in Gruppen von jeweils 10 Tieren in Makrolonkäfigen gehalten. Pellets der Firma ALTROMIN, Lage/Lippe und Leitungswasser in Tropfflaschen standen ad libitum zur Verfügung. Die Kontrollen lebten unter gleichen Bedingungen.

3.1.2. Impfstoffe

Zur Immunisierung verwendeten wir:

- a) hochgereinigtes, mit Formalin inaktiviertes Tetanus-Toxin der Firma BEHRING WERKE AG, Marburg/Lahn. Es enthielt 1000 Lf* pro ml.
- b) gereinigtes, mit Formalin inaktiviertes Cl. novyi-Toxin (Typ A) der Firma BEHRING WERKE AG, Marburg/Lahn, mit 80 Bindungseinheiten (BE) pro ml.

3.1.3. Immunisierung

Die Immunisierungen wurden subkutan (unter die Rückenhaut) vorgenommen. Die Impfmenge betrug 0,2 bis 0,5ml. Die Impfdosis schwankte beim Tetanus-Toxoid zwischen 2 und 500 Lf, beim Novyi-Toxoid zwischen 5 und 40 BE.

3.1.4. Aktiver Mäuseschutzversuch

Die immunisierten Mäusegruppen und entsprechende Kontrollgruppen wurden subkutan mit Toxin belastet. Zur Belastung verwendeten wir:

- a) Tetanus-Toxin der Firma BEHRING WERKE AG, Marburg/Lahn.
- b) Novyi-Toxin (Typ A) der Firma BEHRING WERKE AG, Marburg/Lahn.

* Lf = Limes flocculationis = Flockungseinheit

Sie entspricht der Toxinmenge, die von 1 I.E. Tetanus-Antitoxin neutralisiert wird.

Die in getrocknetem Zustand vorliegenden Toxine wurden bei +4°C unter Vermeidung von Lichteinwirkung aufbewahrt. Die LD₅₀ wurde an Mäusen bestimmt. Die Berechnung erfolgte nach der Methode von Reed und Muench. Die Belastungsdosis betrug in allen Versuchen 10 LD₅₀. Sie war so eingestellt, daß in allen Belastungsversuchen 100% der Kontrolltiere innerhalb von zwei Tagen starben.

3.1.5. Passiver Mäuseschutzversuch

Die geprüften Seren wurden zu gleichen Teilen mit verschiedenen Toxinverdünnungen versetzt und eine halbe Stunde im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Von den Toxin-Serum-Gemischen wurden 0,5 ml subkutan an 4 Mäuse verimpft. Parallel dazu injizierten wir gleichaltrigen und gleichschweren Kontrolltieren physiologische NaCl-Lösung mit der entsprechenden Toxinverdünnung.

3.1.6. Auswertung der Schutzversuche

Der Verlauf der Schutzversuche wurde über eine Dauer von sechs Tagen beobachtet. Die Beurteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

Tiere, deren Allgemeinbefinden während der Beobachtungszeit nicht gestört war und die keine Intoxikationserscheinungen zeigten, galten als immun bzw. geschützt. Tiere, die innerhalb von sechs Tagen spezifisch infolge der Toxinwirkung starben, wurden als nicht immun, bzw. nicht geschützt gewertet. Der dabei erzielten Wirksamkeitsindex (WI) errechneten wir nach folgender Formel:

$$WI = \frac{a - b}{a} \cdot 100$$

a = Zahl der belasteten Mäuse

b = Zahl der nach der Belastung gestorbenen Mäuse.

3.1.7. Indirekte Hämagglutination

3.1.7.1. Immunerumherstellung

Im Abstand von 3-4 Tagen wurden Kaninchen mit Novyi- bzw. Tetanus-Toxoid intravenös immunisiert. Die Toxoidmenge betrug 8 BE bzw. 100 Lf bei der ersten Impfung und wurde bis zur 6. und letzten Immunisierung gleichmäßig auf 160 BE bzw. 2000 Lf gesteigert. 8 Tage nach der letzten Immunisierung wurden die Kaninchen entblutet, und die gewonnenen Seren bis zur Verwendung bei -20°C gelagert.

3.1.7.2. Gewinnung der Mäuseseren

Das für die serologischen Untersuchungen benötigte Blut wurde durch Dekapitation der Tiere gewonnen. Das Blut von 5 Mäusen wurde gepoolt. Die Lagerung der Seren erfolgte bis zum Zeitpunkt der Auswertung bei -20°C .

3.1.7.3. Behandlung der Seren

Die Seren wurden vor der Durchführung des Testes bei 56°C im Wasserbad 30 Minuten inaktiviert und anschließend mit Erythrozyten absorbiert. Dazu wurden 0,1 ml gewaschene Erythrozyten zu je 1,0 ml Serum pipettiert und nach 1-stündigem Bebrüten des Gemisches wieder abzentrifugiert.

3.1.7.4. Antigene

Als Antigene benützten wir Cl. tetani- und Cl. novyi-Toxoid (siehe 3.1.2.)

3.1.7.5. Erythrozyten

Für den Nachweis der Tetanus-Antitoxine verwendeten wir Hammelerythrozyten, für den Nachweis der Novyi-Antitoxine Humanerythrozyten der Blutgruppe 0. Das Blut wurde in Alseverlösung aufgenommen, dreimal in physiologischer NaCl gewaschen und mit 1%iger Glutaraldehydlösung stabilisiert. Zur Sensibilisierung der Erythrozyten wurde eine 2,5%ige Erythrozytensuspension mit gleichem Volumen Tetanus-Toxoid (1000 Lf/ml) bzw. Novyi-Toxoid (80 BE/ml)

gemischt und 120 Minuten bei 37°C im Wasserbad bebrütet. Anschließend wurden die Erythrozyten dreimal in physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und auf eine Konzentration von 0,5% eingestellt.

3.1.7.6. Durchführung des Testes

Von den Mäuseseren legten wir zuerst in Agglutinationsröhrchen eine Verdünnungsreihe in 2er Potenzen mit 0,3 ml Serum an. Zu jeder Verdünnungsstufe wurden 0,3ml sensibilisierte Erythrozyten (Human- bzw. Hammelerythrozyten) pipettiert. Als Kontrollen testeten wir ein Kaninchenimmunserum (positive Serumkontrolle) und ein Mäusenormalserum (negative Serumkontrolle) parallel zu den übrigen Seren. Ferner prüften wir alle Seren mit nicht-sensibilisierten Erythrozyten (Serumkontrolle) und die verwendete NaCl-Lösung mit sensibilisierten Erythrozyten (NaCl-Kontrolle) auf unspezifische Reaktionen. Nach 2-stündigem Bebrüten bei 37°C wurden die Gemische 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anschließend erfolgte die Ablesung der Reaktion.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Aktiver Mäuseschutzversuch

In Vorversuchen wiesen wir zunächst nach, daß Mäuse nach einmaliger subkutaner Impfung mit 5 BE Novyi-Toxoid bzw. mit 2 Lf Tetanus-Toxoid gegen eine spezifische Belastung mit 10 LD₅₀ Novyi- bzw. Tetanus-Toxin zu 100 Prozent geschützt waren. Für die Ausbildung einer Kreuzimmunität zwischen den beiden Toxinen reichte diese Impfdosis jedoch nicht aus. Bei Belastung mit 10 LD₅₀ des heterologen Toxins starben alle Tiere. Der Wirksamkeitsindex der Kreuzimmunität betrug Null. Wir versuchten nun durch Revakzination bei Mäusen einen Hyperimmunstatus aufzubauen, um im aktiven Mäuseschutzversuch auch andere, möglicherweise schwächere Antigene der Toxoidpräparationen erfassen zu können. Die Ergebnisse nach Impfung mit Cl. novyi-Toxoid und Belastung mit Cl. tetani-Toxin sind in Abbildung 1, die nach Impfung mit Cl. tetani-Toxoid und Belastung mit Cl. novyi-Toxin sind in Abbildung 2 zusammengefaßt.

Für die in Abbildung 1 dargestellten Versuche immunisierten wir 160 Mäuse im Abstand von 4 Tagen bis zu 16 mal subkutan mit 5 BE Cl. novyi-Toxoid. Acht Tage nach jeder Impfung wurden jeweils 10 Tiere heterospezifisch mit Cl. tetani-Toxin belastet. Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, konnten wir erstmals bei elfmal geimpften Mäusen einen heterospezifischen Schutz gegenüber Tetanus-Toxin feststellen. Der Wirksamkeitsindex der Kreuzimmunität betrug 25. Nach weiteren Impfungen steigerte sich der Index von 30 (13. Impfung) über 50 (14. und 15. Impfung) auf 100. Eine 16 malige Immunisierung mit 5 BE Cl. novyi-Toxoid schützte alle Tiere vor der Belastung mit 10 LD₅₀ Tetanus-Toxin.

In den in Abbildung 2 dargestellten Versuchen impften wir 160 Mäuse bis zu 16 mal mit 2 Lf und 130 Mäuse bis zu 13 mal mit 500 Lf Cl. tetani-Toxoid subkutan. Acht Tage nach jeder Impfung wurden jeweils 10 Tiere mit 10 LD₅₀ Cl. novyi-Toxin belastet. Auffallend war zunächst, daß eine Dosis von 2 Lf selbst nach 16 Impfungen nicht ausreichte, eine heterospezifische Immunität aufzubauen, obwohl bei spezifischer Belastung eine einmalige Injektion von 2 Lf alle Tiere schützte. Nach Erhöhung der subkutanen Dosis auf 500 Lf pro Impfung trat schon bei den achtmal geimpften Mäusen eine heterospezifische Wirkung auf. Der Wirksamkeitsindex der Kreuzimmunität lag bei 30.

Dieser Schutzeffekt stieg dann bis zur 13. Impfung auf 100 an.

Somit war bewiesen, daß eine heterospezifische Immunisierung zwischen *Cl. tetani* und *Cl. novyi* grundsätzlich möglich ist. Wir führten nun weitere Versuche durch, um abzusichern, ob diese Kreuzimmunität wirklich auf heterospezifischen und nicht auf paraspezifischen Vorgängen beruht. Die paraspezifische Wirkung müßte z.B. sehr rasch nach der Antigengabe auftreten. Wir impften Mäuse einmal mit 500 Lf Tetanus-Toxoid bzw. 40 BE Novyi-Toxoid subkutan und belasteten sie heterolog schon nach 12, 24 und 42 Stunden mit 10 LD₅₀ Tetanus- bzw. Novyi-Toxin. Zu keinem Zeitpunkt waren die Tiere vor dem heterologen Toxin geschützt.

Andererseits dürfte die paraspezifische Wirkung nur von sehr kurzer Dauer sein. In unseren Versuchen waren aber Mäuse, die 16 mal mit 5 BE Novyi-Toxoid bzw. 13 mal mit 500 Lf Tetanus-Toxoid immunisiert worden waren, noch 4 Wochen nach der letzten Impfung gegenüber dem heterologen Toxin zu 100 % geschützt.

Eine paraspezifische Wirkung müßte auch gegenüber anderen Infektionen zum Tragen kommen. Wir belasteten deshalb in einer dritten Versuchsreihe 16 mal mit *Cl. novyi*-Toxoid geimpfte Mäuse, die einen 100%igen, heterospezifischen Schutz gegenüber Tetanus-Toxin aufwiesen, mit 1 LD₅₀ *Pasteurella multocida* oder *Pseudomonas aeruginosa*. Die Absterberate der mit Novyi-Toxoid hyperimmunisierten Mäuse war identisch mit der der unbehandelten Kontrolltiere.

3.2.2. Passiver Mäuseschutzversuch

Es galt nun abzuklären, ob diese Kreuzimmunität humoral oder zellulär verankert ist. Um dies zu prüfen, führten wir mit den Seren von Mäusen, die eine 100%ige Kreuzimmunität aufwiesen, einen passiven Schutzversuch durch. Dazu inkubierten wir Novyi-Hyperimmunserum mit unterschiedlichen Tetanus-Toxin-Verdünnungen und Tetanus-Hyperimmunserum mit Novyi-Toxin-Verdünnungen und injizierten anschließend diese Gemische unbehandelten Mäusen. Einen Überblick über die Ergebnisse vermittelt Abbildung 3.

Die Untersuchungen beweisen, daß mit unseren Hyperimmunseren eine passive, heterospezifische Immunisierung möglich ist. Hyperimmunseren von Mäusen, die 16mal mit Cl. novyi-Toxoid immunisiert wurden, neutralisierten das Tetanus-Toxin und umgekehrt neutralisierten Seren von Mäusen, die 13mal mit Tetanus-Toxoid geimpft wurden, das Novyi-Toxin. Die Überlebensrate der Mäuse, denen das Serum-Toxin-Gemisch injiziert wurde, lag zwischen 80 und 100% und damit deutlich über den Werten von 0 bis 35% der Kontrolltiere, die mit dem Kochsalzlösung-Toxin-Gemisch belastet wurden.

3.2.3. Indirekte Hämagglutination

Nachdem wir bewiesen hatten, daß die heterospezifische Immunität humoral verankert ist, prüften wir in der indirekten Hämagglutination die Antikörperentwicklung bei den bis zu 16mal mit Cl. novyi- bzw. Cl. tetani-Toxoid immunisierter Mäusen. Interessant war dabei, daß sich die Hammelerythrozyten nur zum Nachweis der Tetanus-Antitoxine eigneten. Der Nachweis der Novyi-Antitoxine in der indirekten Hämagglutination gelang nur nach Verwendung von Humanerythrozyten der Blutgruppe 0. Die Ergebnisse sind in Abb. 4 zusammengestellt.

Im Verlauf der Immunisierungen mit Tetanus-Toxoid kommt es zu einem gleichmäßigen Ansteigen der Antitoxintiter parallel zu der Anzahl der durchgeführten Immunisierungen. Der Antikörpertiter steigt von 1:64 nach zwei Impfungen langsam bis zur 5. Impfung auf 1:1600, erreicht nach der 6. Impfung einen Wert von 1:6400, verdoppelt sich dann jeweils nach der 8. und 9. Impfung und pendelt sich nach der 16. Impfung auf einen Höchstwert von 1:52000 ein.

Vergleichen wir dieses Ergebnis mit dem aus dem aktiven Schutzversuch, so ergibt sich kein unbedingter Zusammenhang zwischen spezifischem Agglutinationstiter und Wirksamkeitsindex der Kreuzimmunität. Die Agglutinationstiter stiegen schon nach der 2. und 3. Impfung stark an, während im Schutzversuch eine heterospezifische Wirkung erst ab der 8. Impfung nachweisbar war.

Die Ergebnisse in der indirekten Hämagglutination mit den Cl. novyi-Seren waren etwas anders. Bis zur 8. Impfung mit 5 BE Novyi-Toxoid lagen die Antikörpertiter noch unter 1:8. Erst nach der 9. Immunisierung konnten wir einen spezifischen Antitoxintiter von 1:256 nachweisen, der bis zur 16. Impfung auf 1:5096 anstieg. Wenn wir diese Ergebnisse mit den Wirkungs-

indices der Kreuzimmunität aus dem aktiven Schutzversuch vergleichen, so finden wir auch hier keine absolute Übereinstimmung. Im aktiven Schutzversuch war erst nach der 11. Revakzination eine heterospezifische Immunität nachzuweisen, ein spezifischer Agglutinationstiter dagegen schon ab der 9. Impfung.

In einem weiteren Versuchsansatz prüften wir in der kreuzweisen, indirekten Hämagglutination ein Cl. novyi-Hyperimmunserum (16malige Impfung mit 5 PE Novyi-Toxoid) und ein Cl. novyi-Immunserum (2malige Impfung mit 5 BE Novyi-Toxoid) auf Tetanus-Antitoxine. Nur im Novyi-Hyperimmunserum konnten wir Antitoxine gegen das Tetanus-Toxoid nachweisen. Der heterologe Antitoxintiter war aber sehr niedrig und lag bei 1:32. Das normale Novyi-Immunserum enthielt dagegen keine in der indirekten Hämagglutination nachweisbaren Tetanus-Antitoxine. Wir konnten also auch "in vitro", bei Verwendung hochwertiger Immunseren, die Antigenverwandtschaft zwischen unserem Cl. tetani-Toxoid und dem Cl. novyi(Typ A)-Toxoid bestätigen.

Impfart	Impfstoff (Dosis)	Wirksamkeitsindex nach Belastung mit Cl. tetani-Toxin bei den verschiedenen Impfungen															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
subkutan	Novyi-Toxoid (5 BE)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	25	30	50	50	100



Abbildung 1: Kreuzimmunität bei Mäusen, die mehrmals (1-16) mit Cl. novyi-Toxoid immunisiert und heterospezifisch mit Cl. tetani-Toxin belastet wurden.

Impfart	Impfstoff (Dosis)	Wirksamkeitsindex nach Belastung mit Novyi-Toxin bei verschiedenen Impfungen															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
subkutan	Tetanus-Toxoid (2 Lf)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
subkutan	Tetanus-Toxoid (500 Lf)	0	0	0	0	0	0	0	30	30	40	60	60	100	n.d.*	n.d.	n.d.

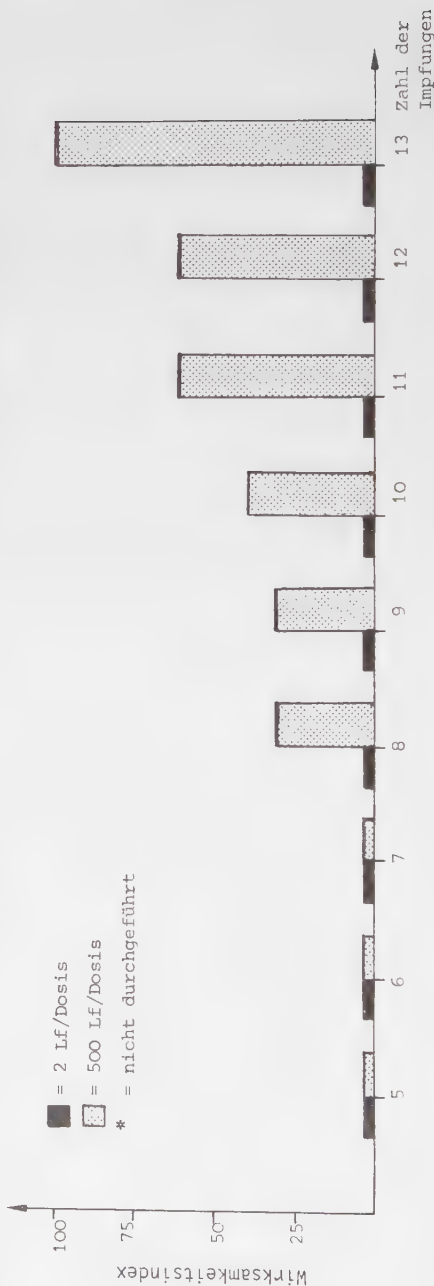


Abbildung 2: Kreuzimmunität bei Mäusen, die mehrmals (1-16) mit Cl. tetani-Toxoid immunisiert und heterospezifisch mit Cl. novyi-Toxin belastet wurden

Gemisch		Überlebensrate (in %) bei verschiedenen Verdünnungen der Toxin-Stammlösungen*			
		1 : 2	1 : 4	1 : 6	
Cl. tetani-Toxin	Cl. rcvji-Immuneserum + phys. NaCl	80	100	100	
		0	0	20	
		1 : 2	1 : 8	1 : 16	
Cl. novyi-Toxin	Cl. tetani-Immuneserum + phys. NaCl	90	100	100	
		0	10	35	

*Stammlösung von Tetanus-Toxin = 20 LD₅₀
 Stammlösung von Novyi-Toxin = 20 LD₅₀

Abbildung 3: Ergebnis im passiven Kreuzschutzversuch mit Seren von Mäusen die mit Cl. novyi- bzw. Cl. tetani-Toxoid hyperimmunisiert wurden.

Impfstoff	Impfdosis	Antikörpertiter nach verschiedenen Wiederholungsimpfungen								
		2	3	4	5	6	8	9	16	
Tetanus-Toxoid	500 Lf (subkutan)	1:64	1:128	1:512	1:1600	1:6400	1:12800	1:25600	1:52000	
Novyi-Toxoid	5 BE (subkutan)	< 8	< 8	< 8	< 8	< 8	< 8	1:256	1:5096	

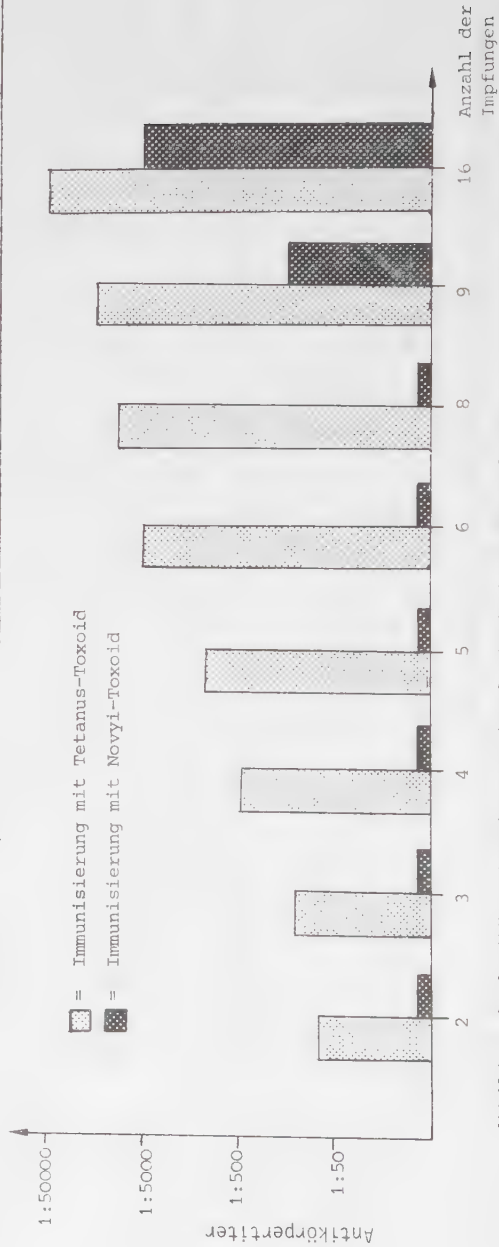


Abbildung 4: Antikörperbestimmung mittels indirekter Hämagglutination bei mehrmals mit

Cl. tetani- bzw. Cl. novyi-Toxoid immunisierten Mäusen

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Untersuchungen beweisen, daß es grundsätzlich möglich ist, Tiere mit einem Tetanus-Toxoid gegen Cl. novyi-Toxin und umgekehrt mit Novyi-Toxoid gegen Cl. tetani-Toxin zu immunisieren. Eine Kreuzimmunität konnte aber nur bei hyperimmunen Tieren nachgewiesen werden, die zwischen 8- und 16mal geimpft worden waren.

Toxoidpräparationen enthalten, je nach Reinigungsgrad, neben dem spezifischen, für die antitoxische Immunität verantwortlichen Antigen noch andere Antigene. Die Frage, welches Antigen für das Entstehen der Kreuzimmunität verantwortlich ist, konnten wir nicht endgültig klären. Mehrere Anhaltspunkte sprechen aber dafür, daß das für die spezifische antitoxische Immunität verantwortliche Antigen nicht direkt beteiligt ist. Die Kreuzimmunität trat z.B. nur nach sehr vielen Wiederholungsimpfungen auf. Da es sich bei den verwendeten Toxoiden um gereinigte Toxoidpräparationen handelte, die einen hohen Anteil an dem für die spezifische Immunität verantwortlichen Antigen und einen geringen Teil an anderen Antigenen enthielten, müßte, wenn das für die Kreuzimmunität verantwortliche Antigen mit dem spezifischen gekoppelt wäre, die Kreuzimmunität sicher schon nach weniger Impfungen nachweisbar sein. Auch in der indirekten Hämagglutination konnten wir keine Korrelation zwischen spezifischem Antikörperanstieg und dem Auftreten der Kreuzimmunität feststellen.

Ein weiterer, wichtiger Anhaltspunkt, der für ein anderes Antigen spricht, das von dem für die spezifische Immunität verantwortlichen Antigen unabhängig ist, war die unterschiedliche Impfdosis, die bei Cl. novyi und Cl. tetani für die Ausbildung einer Kreuzimmunität notwendig war. Für die Stimulierung der Kreuzimmunität konnten wir das Novyi-Toxoid-Konzentrat weit mehr verdünnen als das Tetanus-Toxoid-Konzentrat, obwohl bei spezifischer Belastung die Antigenität des Tetanus-Toxoids sehr viel größer war als die des Novyi-Toxoids. Da das verwendete Novyi-Toxoid bei weitem nicht so stark gereinigt war als das Tetanus-Toxoid, können wir annehmen, daß beim Novyi-Toxoid im Gegensatz zum Tetanus-Toxoid mehr Antigene den Reinigungsprozeß überstanden haben. Man kann daraus schließen, daß wahrscheinlich eines dieser "Nebenantigene" für die Kreuzimmunität verantwortlich sein muß. Vielleicht läßt

sich dieses Antigen durch andere Herstellungsprozesse konzentrieren, so daß für die Ausbildung einer Kreuzimmunität weniger Impfungen notwendig sind.

Bei der Kreuzreaktion zwischen Cl. novyi und Cl. tetani handelt es sich um eine echte heterospezifische Kreuzimmunität und nicht um eine paraspezifisch angelegte Praemunität. Der Kreuzschutz beschränkte sich bei Mäusen nur auf die beiden Clostridientoxine, aber nicht auf andere bakterielle Infektionen. Auch der zeitliche Verlauf sprach für eine Kreuzimmunität, denn die Wirksamkeit war 42 Stunden post vacc. noch nicht nachweisbar und dauerte mindestens 4 Wochen an. Die Kreuzimmunität war auch primär humoral verankert.

Die Ergebnisse sind insofern überraschend, als man bisher "in vitro" keine gemeinsamen Antigene zwischen Cl. novyi und Cl. tetani nachweisen konnte. Ellner und Green (1963) untersuchten die Rohtoxine von Cl. novyi und Cl. tetani im Agargel-Diffusionstest auf Antigenverwandtschaften. Dabei reagierte Anti-Tetanus-Serum zwar mit dem Toxin von Cl. novyi Typ B, nicht aber mit dem in unseren Versuchen verwendeten Toxin von Cl. novyi Typ A. Umgekehrt reagierte Novyi-Typ A-Serum mit dem Novyi-Typ B-Toxin, nicht aber mit Cl. tetani-Toxin. In der Immunfluoreszenz reagierte Tetanus-Toxin mit homologem Antiserum, aber nicht mit dem Antiserum gegen Cl. novyi Typ A, B und C (Batty und Walker, 1964). Wir konnten dagegen bei unseren Hyperimmunseren auch "in vitro" mit der indirekten Hämagglutination schwache Kreuzreaktionen zwischen Cl. novyi Typ A und Cl. tetani feststellen.

Die Ursache für dieses unterschiedliche Ergebnis lag sicher in der Qualität der verwendeten Immunseren. Leider fehlen in den Untersuchungen von Ellner und Green genaue Angaben über die Herstellung und Stärke ihrer Immunseren, so daß echte Vergleiche nicht möglich sind. Die größere Bedeutung als die in vitro-Versuche besitzen aber in jedem Fall die "in vivo" erzielten Ergebnisse, die für die Praxis hoffen lassen, daß es vielleicht einmal möglich sein wird, mit einem Clostridien-Antigen gegen mehrere Clostridien-Toxine zu immunisieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen Cl. novyi- und Cl. tetani-Toxin ließ sich eine Kreuzimmunität nachweisen. Eine paraspezifische Wirkung konnte ausgeschlossen werden.

Für die Immunisierung wurde mit Formalin inaktiviertes Cl. novyi- bzw. Cl. tetani-Toxin verwendet. Zum Nachweis der heterospezifischen Immunität ist der aktive und passive Mäuseschutzversuch mit Cl. tetani- bzw. Cl. novyi-Toxin und die Antikörperbestimmung mittels der indirekten Hämagglutination herangezogen worden.

Eine Kreuzimmunität trat nur nach Hyperimmunisierung auf. Mäuse, die 16mal mit 5 BE Cl. novyi-Toxoid subkutan immunisiert wurden, waren zu 100% gegen eine Belastung mit 10 LD₅₀ Tetanus-Toxin geschützt. Umgekehrt überlebten alle Mäuse, die 13mal mit 500 Lf Tetanus-Toxoid geimpft worden waren, einen Challenge mit 10 LD₅₀ Novyi-Toxin. Die spezifischen Hyperimmunseren von 13- bzw. 16mal mit Tetanus- bzw. Novyi-Toxoid geimpften Mäusen schützten im passiven Schutzversuch Mäuse vor dem heterologen Toxin.

In der indirekten Hämagglutination waren bei Hyperimmunseren schwache Kreuzreaktionen (Titer 1:32) zwischen Cl. novyi und Cl. tetani nachzuweisen.

Summary

Cross-immunity could be demonstrated between Cl. novyi- and Cl. tetani toxin. A paraspecific effect could be excluded.

Formalin-inactivated Cl. novyi- or Cl. tetani-toxin was used for immunization. The active and passive mouse-protection-test with Cl. novyi- or Cl. tetani-toxin was used to test heterospecific immunity. Antibody determination was carried out by the indirect haemagglutination method.

Cross-immunity could only be detected after hyperimmunization. Mice, immunized with 5 BE Cl. novyi-toxoid, sixteen times subcutaneously, were 100% protected when challenged with 10 LD₅₀ tetanus-toxin. On the other hand all mice survived a challenge of 10 LD₅₀ novyi-toxin after they had been vaccinated thirteen times with 500 Lf tetanus-toxoid.

The specific hyperimmune sera from mice, vaccinated thirteen or sixteen times with novyi- or tetanus-toxoid respectively, protected (other) mice against the heterologous toxin in the passive protection test.

In the indirect haemagglutination test the hyperimmune sera showed weak cross reactions (titer 1:32) between Cl. novyi and Cl. tetani.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ablett, R.E. (1966) :
Baker, J.A.
Recent developments in the immunization of dogs against canine distemper.
Vet. Rec. 79, 815
2. Adams, J.M. (1959)
Imagawa, D.T.
Write, S.W.
Tarjan, E.
Measles immunization with live avian distemper viruses.
Virology 7, 351
3. Allen, W.H. (1971) :
Madeley, C.R.
Kendal, A.P.
Studies with avian influenza A viruses: cross protection experiments in chickens.
J. gen. Virol. 12, 79.
4. Atkinson, G.F. (1963) :
Baker, J.A.
Campbell, C.
Coggins, L.
Nelson, D.
Robson, D.
Sheffy, B.
Sippel, W.
Nelson, S.
BVD-vaccine for protection of pigs against hog cholera.
Proc. 66th ann. meet. Wash. 1963, 326.
5. Baker, J.A. (1965) :
Sheffy, B.E.
Robson, D.S.
Gilmartin, J.
Response to measles virus by puppies with maternally transferred distemper antibodies.
Cornell Vet. 56, 588.
6. Baker, J.A. (1969) :
Coggins, L.
Robson, D.
Sheffy, B.E.
Volenc, F.J.
A possibility of decreasing the cost of hog cholera eradication with use of a heterotypic BVD-vaccine.
J. Am. vet. med. Assoc. 155, 1866.

7. Baker, J.A. (1970) : Measles vaccine for protection of dogs against canine distemper.
J. Am.vet. med. Assoc. 156, 1743.
8. Bamberger, K. (1958) : Vergleichende Untersuchungen verschiedener Impfstoffe und Impfverfahren bei Geflügelpocken an Truthühnern.
Magy. állatorv. Lapja, 13, 38.
9. Batty, J. (1964) : The identification of Cl. novyi and Cl. tetani by the use of fluorescent labelled antibodies.
J. Path. Bact. 88, 327.
10. Baumann, R. (1928) : Beitrag zur aktiven Immunisierung gegen Pocken und Diphtherie der Hühner.
Arch. Tierheilkunde 57, 299.
11. Baxendale, W. (1971) : Studies of three avianpox-viruses and the development of an improved fowlpox-vaccine.
Vet. Rec. 88, 5.
12. Beckenhauer, W.H. (1961) : Immunization of swine against hog cholera with a porcine enterovirus
Brown, A.L.
Lidolph, A.
Norden, C.J.
Vet. Med. 56, 108.
13. Bergeon, P. (1953) : Relationship between pasteurellosis in various species of livestock.
Rev. Elev. 6, 65.
Abs. Vet. Bull. 24, 484.
14. Bergner-Rabinowitz (1972) : Cross-protection among serotypes of Ofek, I,
Moody, M.D.
J. inf. Dis. 125, 339.

15. Biberstein, E.L. (1961) : Epididymitis in rams. Studies on
Mc Gowan, B. jr. immunity.
Robinson, E.A. Cornell Vet. 52, 214.
Harrold, D.R.
16. Bierer, B.W. (1972) : Immunologic response of turkeys to an
Derieux, W.T. avirulent *Pasteurella multocida* vaccine
in the drinking water.
Poultry Sci. 51, 408.
17. Bittle, J.L. (1970) : Newer knowledge on the use of measles
vaccine for canine distemper prophylaxis.
J. Am. vet. med. Assoc. 156, 1752.
18. Brown, A.L. (1971) : Immune response of pups to modified
Vitamvas, J.A. live virus canine distemper - measles
Merry, D.L. jr. vaccine.
Beckenhauer, W.H. Am. J. vet. Res. 33, 1447.
19. Brown, A.L. (1973) : Relationship between measles and canine dis-
Mc Carthy, R.E. temper virus determined by delayed hypersensi-
tivity reactions in dogs.
Nature 248, 344.
20. Byrne, E.J. (1963) : Clinical and immunologic interrelation-
French, G.R. ship among Venezuelan, Eastern and Western
Yancey, F.S. equine encephalitis viruses.
Gochenour, W.S. Am. J. vet. Res. 25, 27.
Russel, P.K.
Ramsburg, B.S.
Brand, O.A.
Scheider, F.G.
Buescher, E.L.
21. Mc Cabe, W.R. (1971) : Immunization with R-mutants of *S. minne-*
sota. Protection against challenge with
heterologous gram negative bacilli.
J. Immunol. 108, 601.

22. Carter, G.R. (1961) : A new serological type of *Pasteurella multocida* from Central Africa.
Vet. Rec. 73, 1052.
23. Casals, J. (1954) : Haemagglutination with arthropod-borne viruses.
Brown, L.V.
J. exp. Med. 99, 429.
24. Darbyshire, J.H. (1960) : A serological relationship between swine fever and Mucosal disease of cattle.
Vet. Rec. 72, 331.
25. Dickinson, L. (1948) : The serological relationship between vaccinia and ectromelia viruses.
J. Hyg. 46, 378.
26. Domingue, G. (1974) : The common antigen of enterobacteriaceae and its biologic significance.
Johnson, E.
4th Int. Convoc. Immunol., Buffalo N.Y. 1974, 242.
27. Dorn, P. (1971) : Die Marek'sche Krankheit und ihre Bekämpfung durch Vakzination.
Schindler, P.
DTW, 78, 389.
28. Eberbeck, E. (1930) : Die Geflügelpockenimmunisierung und ihre Bedeutung und Anwendung in der Praxis.
BTW 193C, 887.
29. Ellner, P.D. (1963) : Serology of the soluble antigens of the pathogenic *Clostridia*.
Green, S.S.
J. Bact. 86, 1084.
30. Fenner, F. (1949) : Studies in mousepox (infectious ectromelia of mice). IV. Quantitative investigations on the spread of virus through the host in actively and passively immunized mice.
Austr. J. exp. Biol. Med. Sci. 27, 19.

31. Fletcher, W. (1928) : Recent works on leptospirosis.
Zit. nach Plesko (86).
32. Fox, E.N. (1961) : Antigenicity of the M-proteins of
group A haemolytic streptococci.
J. Immunol. 93, 826.
33. Fox, E.N. (1967) : Antigenicity of the M-proteins of group
Wittner, M.K. A haemolytic streptococci IV. Cross
reactivity between serotypes.
J. Immunol. 100, 39.
34. Gillespie, J.H. (1960) : A study of the relationship between canine
Karzon, D.T. distemper and measles in the dog.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 105, 547.
35. Girard, H.C. (1969) : Immunologic relationship between O
Unluleblebici, N. Lausanne and Turkish O₁.
Buyramoglu, O. Bull. Off. int. Epiz. 71, 503.
36. Goret, P. (1961) : Further studies on cross immunity be-
Provost, A. tween CD and RP.
Villemot, J.M. Bull. Acad. vet. Fr. 34, 193.
37. Gutekunst, D.E. (1963) : Separation of a soluble antigen and
Malmquist, W.A. infectious particles of bovine virus diarr-
hoea and their relationship to hog cholera.
Can. J. comp. med. vet. Sci., 27, 121.
38. Gylstorff, I. (1971) : Problematik der Schutzimpfung gegen
Marek'sche Krankheit.
Deutsches Tierärztebl. 19, 124.
39. Haralambiev, H. (1974) : Immunization against mucosal disease -
Tselkov, P. bovine viral diarrhoea in calves applying
Nikolov, A. lapinized vaccine against swine fever and
Gaytandgieva, R. a modified live virus of MD/BVD.
Arch. exp. Vet. Med. 29, 701.

40. Harrell, W.K. (1971) : Cross-protective antigens of group A streptococci types 3 and 31 and types 46 and 51.
Ashworth, H.
Davis, R.E.
Infect. Immun. 4, 79.
41. Hearn, H.J. (1961) : Cross protection between Venezuelan Equine Encephalomyelitis and Eastern Equine Encephalomyelitis Virus.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 107, 607.
42. Hearn, H.J.jr. (1962) : Cross protection in animals infected with group A arbo viruses.
Rainey, C.T.
J. Immunol. 90, 720.
43. Heddleston, K.L. (1970) : Fowl cholera: Immune response in turkeys.
Gallagher, J.E.
Rebers, P.A.
Avian Dis. 14, 626.
44. Heddleston, K.L. (1972) : Fowl cholera: Cross immunity induced in turkeys with formalin killed in vivo propagated Pasteurella multocida.
Rebers, P.A.
Avian Dis. 16, 578.
45. Heddleston, K.L. (1975) : Fowl cholera: Immunologic and serologic response in turkeys to live Pasteurella multocida vaccine administered in the drinking water.
Rebers, P.A.
Wessmann, G.
Poultry Sci. 54, 217.
46. van Heelsbergen, T. (1925) : Die Impfung gegen Diphtherie und Geflügelpocken mit "Antidiphtherin".
DTW 32, 531.
47. van Herden, K.M. (1964) : Results obtained by the use of Rev. 1 vaccine in sheep against infectious infertility suspected to be caused by ovine brucellosis.
Bull. Off. int. Epiz. 62, 52.

48. Herzberg, K. (1969) : Immunitätsversuche mit einem für Mäuse letalen Influenzastamm Hong Kong.
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 213, 298.
49. Herzberg, K. (1972) : Weitere Untersuchungen zur Influenza-immunität mit einem für Mäuse letalen Influenzastamm A/Hong Kong.III.Mittlg.
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 223, 173.
50. Hirst, G.K. (1939) : Group A haemolytic streptococci.
Lancefield, R.C. J. exp. Med. 69, 425.
51. Howard, J.G. (1961) : Resistance to infection with Salmonella paratyphi C in mice parasitized with a relatively avirulent strain of Salmonella typhi murium.
Nature, 191.
52. Imagawa, D.T. (1968) : Relationship among measles, canine distemper and rinderpest viruses.
Progr. med. Virol. 10, 161.
53. Imam, Z.E. Imam (1957) : Challenge of hamsters with JBE, SLE
Hammon, W. Mc D. viruses after immunization by WN infection plus specific vaccine.
J. Immunol. 79, 243.
54. Imam, Z.E. Imam (1957) : Challenge of monkeys with JBE virus after
Hammon, W. Mc D. immunization by WN infection plus JBE vaccine.
J. Immunol. 79, 253.
55. Inada, R. (1925) : On Nanukayami in Japan.
Zit. nach Plesko(86.)
56. Jandl, G. (1965) : Zit.nach Kurschilgen, E.M.
Inaug. Diss. Berlin. 1969.

57. Kane, G.H. (1964) : The use of a living modified foot-
Pay, T.W.F. and mouth disease vaccine against
heterologous infection.
Bull. Off. int. Epiz. 61, 713.
58. Karsten, L. (1928) : Über Immunisierungsversuche gegen die
Lüttschwager, M. Pocken und Diphtherie der Hühner.
DTW 42, 713.
59. Kemenes, F. (1963) : Cross immunity studies on virulent
strains of leptospirae belonging to
different serotypes.
Z. Immun. Allerg. Forsch. 127, 209.
60. Keppie, J. (1962) : Cross immunization with products of
Witt, J. Br. abortus, melitensis and suis.
Smith, H. Brit. J. exp. Path. 44, 84.
61. Kinne-Saffran, E. (1968) : Orale Immunisierung mit nichtvermehrungs-
Kurschilgen, E.M. fähigen Mikroorganismen oder ihren
Marquardsen, A. Antigenen. 9. Mittlg.
Raettig, H. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 208, 37.
62. Kumagai, T. (1962) : Antigenic relationship between hog
Morimoto, T. cholera virus and bovine diarrhoea as
Shinizu, T. revealed by crossneutralization.
Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart. 2, 201.
63. Kunin, C.M. (1962) : Evidence for a common antigen associated
Beard, M.V. with endotoxin fractions of E. coli and
Halmagy, N.E. other enterobacteriaceae.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 160.
64. Lancefield, R.D. (1938) : Two serological types of group B haemo-
lytic streptococci with related, but not
identical, type-specific substances.
J. exp. Med. 67, 25.

65. Lawton, W.D. (1959) :
Fukui, G.M.
Sugalla, M.J. Studies on the antigens of *Pasteurella*
pestis and *Pasteurella pseudotuberculosis*.
J. Immunol. 84, 475.
66. Lawton, W.D. (1962) :
Sugalla, M.J. Immunization against plaque by a speci-
fic fraction of *Pasteurella pseudotuber-*
culosis.
J. inf. Dis. 113, 39.
67. De Lay, (1965) :
Stone, S.S.
Karzon, D.T.
Katz, S.
Enders, J. Clinical and immune response of alien
hosts to inoculation with measles, rinderpest
and canine distemper viruses.
Am. J. vet. Res. 26, 1359.
68. Lennette, E.H. (1946) :
Koprowski, H. Relationships of encephalitis viruses.
J. Immunol. 52, 235.
69. Lietz, B. (1969) :
Orale Impfung mit inaktivierten *Dyspepsie-*
coli-Bakterien bei Mensch und Tier.
Inaug. Diss. Berlin.
70. Maheswaran, S.K. (1973) :
Mc Dowell, J.R.
Pomeroy, B.S. Studies on *Pasteurella multocida*. I.
Efficacy of an avirulent mutant as a live
vaccine in turkeys.
Avian Dis. 17, 396.
71. Mc Manus, K.P. (1968) :
Experiences with measles virus in
canine distemper prophylaxis.
Austr. vet. J. 44, 231.
72. Mayr, A. (1959) :
Verhalten von Hühner-, Tauben und Kanarien-
pocken im Küken nach intravenöser Impfung.
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 179, 149.

73. Mayr, A. (1976): TC-Marker des attenuierten Vaccinia-Impfstammes "MVA" in menschlichen Zellkulturen zugleich ein Beitrag zur Schutzimpfung gegen Orthopoxerkrankungen beim Tier. Zbl. Vet.-Med. Reihe B 23, 417.
74. Mayr, A. (1977): Praemunität, Praemunisierung und paraspezifische Wirkung von Schutzimpfungen. Münchner Med. Wschr. im Druck 1977
75. Mengeling, W.L. (1963) :
Gutekunst, D.E.
Fernelius, A.L.
Pirtle, E.C. Demonstration of an antigenic relationship between hog cholera and bovine viral diarrhoea by immunofluorescence. Can. J. comp. med. vet. Sci., 27, 249.
76. Menges, R.W. (1960) :
Galton, M.M.
Habermann, R.T. Culture and serological studies on four dogs inoculated with two leptospiral serotypes, Leptospira pomona and Leptospira canicola. Am. J. vet. Res. 21, 371.
77. Milian, S. (1959) :
Maisel, J.
Kempe, C.H.
Plotkin, S.
Pagano, J.
Warren, J.
Hering, L.
Schmidt, E.F.
Richter, U. Antibody response of man to canine distemper virus. J. Bact. 79, 616.
78. Mochmann, H. (1967) :
Ocklitz, H-W. Laboratoriumsversuche über die Möglichkeiten einer oralen Immunisierung mit einem Natriumdesoxycholat-Extrakt aus Dyspepsiecoli-Stämmen. 5. Mittlg. Die Gruppenspezifität der Schutzwirkung und der Schutzeffekt einer bivalenten Immunisierung im aktiven Mäuseschutzversuch. Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. 206, 63.

79. Moreau, Y. (1971) :
Perrenot, F.
Chappuis, G.
Terre, J.
Fontaine, J.
Etudes sérologiques et immunologiques
des soustypes du virus aphteux.
Influence de la vaccination de rappel.
Bull. Off. int. Epiz. 75, 99.
80. Muntiu, N. (1969) :
Dohotaru, V.
Bercan, A.
Tomescu, A.
La variabilité immunologique dans le
cadre du type de virus aphteux, ses
limites, et sa signification pratique.
Bull. Off. int. Epiz. 71, 249.
81. Okazaki, W. (1969) :
Purchase, H.G.
Burmeister, B.R.
Protection against Marek's disease
by vaccination with a herpes virus of
turkeys.
Avian. Dis. 14, 413.
82. Ott, R.L. (1966) :
Comments on heterotypic vaccine.
Am. J. vet. med. Assoc. 149, 5/2
83. Parks, J.J. (1958) :
Price, W.H.
Immunologic overlap among group A
arboviruses.
Am. J. Hyg. 67, 187.
84. Peck, R.D. (1974) :
Brown, A.
Wust, C.J.
Preliminary evidence for cellmediated
immunity in cross protection among
group A arboviruses.
J. Immunol. 114, 581.
85. Plant, J.W. (1973) :
Littlejohns, J.R.
Gardiner, A.C.
Vantsis, J.F.
Hude, R.A.
Immunological relationship between Border
Disease, Mucosal Disease and Swine Fever.
Vet. Rec. 92, 455.
86. Plesko, I. (1970) :
Lataste-Dorolle, C.
Immunité croisée en leptospirose expéri-
mentale. Effets protecteurs réciproques
réalisées par des souches grippotyphosa
et des souches d'autres sérotypes.
Ann. Inst. Past. 119, 456.

87. Provost, A. (1968) :
Borredon, C. Quelques recherches fondamentales sur
le virus bovipestique. Relations anti-
geniques des virus pestiques et mor-
billeux.
Rev. Elev. Med. vet. Pays. trop. 21,
33 und 145.
88. Provost, A. (1971) :
Maurice, Y.
Borredon, C. Protection antipestique conférée aux
bovins par le virus de la rougeole.
Rev. Elev. Med. vet. Pays. trop. 24, 167.
89. Pyrdie, J. (1970) : The immunologic concept of hetero-
typic resistance.
J. Am. vet. med. Assoc. 156, 1747.
90. Mc Queen, J.L. (1969) : Immunology of equine influenza.
Kaye, H.S.
Coleman, M.T.
Dowdle, W.R. J. Am. vet. med. Assoc. 155, 265.
91. Raettig, H. (1964) : Orale Immunisierung mit nicht-vermehrungs-
fähigen Mikroorganismen oder ihren Antigen-
en. 2. Mittlg. Experimente zur unspezifischen
Schutzimpfung bei der Enteritis-In-
fektion der Maus.
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 197, 368.
92. Rankin, J.D. (1967) : The protection of calves against in-
fection with *S. typhimurium* by means
of a vaccine prepared from *S. dublin*
(strain 51).
Taylor, R.J.
Newman, G. Vet. Rec. 80, 720.
93. Rimpau, W. (1938) : Über Leptospirosen in Deutschland.
Schlossberger, H.
Kathe, J. Zbl. Bakt. 141, 318.

94. Roberts, J.A. (1964) : A study of the antigenic relationship between human measles virus and canine distemper virus. J. Immunol. 94, 622.
95. Rott, R. (1973) : The significance of influenza virus neuraminidase in immunity.
Becht, H. J. gen. Virol. 22, 35.
Orlich, M.
96. Rott, R. (1975) : Antigenic relationship between the surface antigens of avian and equine influenza viruses.
Becht, H. Med. Microbiol. Immunol. 161, 253.
Orlich, M.
97. Schlesinger, R.W. (1944) : Induced resistance of the central nervous system to experimental infection with equine encephalomyelitis virus.
Oltitzki, P.K. J. exp. Med. 80, 197.
Morgan, I.M.
98. Schütze, H. (1932) : Studies in B. pestis antigens:
II. The antigenic relationship of B. pestis and B. pseudotuberculosis rodentium.
Br. J. exp. Path. 13, 289.
99. Sharma, J.M. (1972) : Serological relationship among Herpesviruses cross-reaction between Marek's Disease virus as detected by Immunofluorescence.
Burger, D. Infec. Immun. 5, 406.
Kenzy, S.G.
100. Sheffy, B.E. (1962) : Relationship between hog cholera and virus diarrhoea of cattle.
Coggins, L. Proc. Soc. exp. Biol.Med. 109, 349.
Baker, J.A.

101. Slater, E.A. (1963) : Why does measles virus induce resistance to canine distemper?
Murdock, F.M.
Vet. Med. 58, 717.
102. Slater, E.A. (1970) : The response to measles and canine distemper virus in immunosuppressed and normal dogs.
J. Am. vet. Med. Assoc. 156, 1762.
103. Stamm, D.D. (1957) : The influence of reciprocal immunity on EEE and WEE infections in horses and english sparrows.
Kissling, R.E.
J. Immunol. 79, 342.
104. Strey, A. (1971) : Untersuchungen zum Immunmechanismus bei der oralen Vakzinierung mit Totantigen. 2. Mittlg.
Lusky, K. Typenspezifische und unspezifische Elimination von Salmonella - Vollantigen aus dem Blut und seine Verteilung in Leber und Milz.
Stellmacher, W.
Trolldenier, H.
Arch. exp. Vet. Med. 26, 291.
105. Suhaci, I. (1958) : Beitrag zum Studium der spezifischen Prophylaxe der Geflügelpocken in Rumänien.
Tomescu, V.
Ursache, R.
Mh. Vet. Med. 13 673.
106. Tamoglia, T.W. (1965) . Further evaluation of hog cholera immunizing agents.
Tellejohn, A.L.
Philips, C.E.
Proc. U.S. Livestock San. Ass. 65, 385.
107. Thal, E. (1956) : Relations immunologiques entre Pasteurella pestis et Pasteurella pseudotuberculosis.
Ann. Inst. Pasteur 91, 68.
108. Vershilova, P.A. (1961) : The use of live vaccine for vaccination of human beings against brucellosis in the USSR.
Bull. Wld. Hlth. Org. 24, 85

109. Vielitz, E. (1971) :
Landgraf, H. Impfversuche gegen Marek'sche Krankheit
unter Verwendung von attenuiertem Marek-
Herpes Virus und Puten-Herpes Virus.
DTW 78, 617
110. Warren, J. (1960) : The Canine Distemper Measles Complex.
Nadel, M.K. I. Immune response of dogs to Canine
Slater, E. Distemper and measles to viruses.
Milian, S.J. Am. J. vet. Res. 21, 111.
111. Wiley, G.G. (1969) : Crossreactions among group A strepto-
Bruno, P.N. cocci: II. Further analysis of
antigens related to type-specificity and
protection.
J. Immunol. 103, 149.
112. Witter, R.L. (1969) : Isolation from turkeys of a cellasso-
Nazerian, K. ciated herpesvirus antigenically related
Purchase, H.G. to Marek's disease virus.
Burgoyne, G.H. Am. J. vet. med. Res. 31, 525,
113. Wittmann, G. (1964) : Subtypen des Maul- und Klauenseuchevirus vom
Typ O. Ihre antigenen und immunologischen
Eigenschaften und Beziehungen untereinander.
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 194, 1.
114. Wittmann, G. (1965) : Die antigenen und immunologischen Eigen-
schaften und Beziehungen von A-Subtypen
des MKS-Virus. I. Nach Impfung von
Meerschweinchen mit aktiven Virus.
Zbl. Vet.-Med. Reihe B. 13, 225.
115. Wittmann, G. (1965) : Die antigenen und immunologischen Eigen-
schaften und Beziehungen von A-Subtypen des
Maul- und Klauenseuchevirus. II. Nach Impfung
von Meerschweinchen mit Formalin-Adsorbat-
stoffen.
Zbl. Vet.-Med. Reihe B 13, 321.

116. Wittner, M.K. (1977) : Homologous and heterologous protection of
Fox, E.N. mice with group A streptococcal M-Protein
vaccines.
Infect. Immun. 15, 104.
117. Yamanouchi, K. (1969) : Comparative Immunofluorescent studies on
Kobune, F. measles, canine distemper and rinderpest
Fukuda, A. viruses.
Hayami, N. Arch. ges. Virusf. 29, 90.
Shishido, A.
118. Yoshida, E.(1909) : Arch f. Hyg. 69, 21
Zit. nach Kurschilgen. Inaug. Diss.
Berlin 1969.
119. Zwick, W. (1928) : Die Schutzimpfung gegen Hühnerpocken
Seifried, O. und Hühnerdiphtherie.
Schaaf, J. Z. Inf. krkh. Haustiere 34, 300.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Anton Mayr möchte ich an dieser Stelle herzlich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Georg Baljer für die jederzeit gewährte hilfreiche Unterstützung.

LEBENS LAUF

Am 13. September 1950 wurde ich als Tochter des Bauingenieurs Erich Steiner und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Siebert, in Augsburg geboren.

Nach vier Volksschuljahren in Haunstetten bei Augsburg trat ich in das Maria Theresia Gymnasium in Augsburg ein. Dort bestand ich im Herbst 1970 das Abitur.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Tiermedizin, das ich im November 1975 mit dem Staatsexamen beendete.

Seit 18. März 1977 bin ich mit dem Apotheker Reinhart Trüdinger verheiratet.

